

СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ И АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ С АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ И ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ СИСТЕМ ГАМК-ГЛУТАМАТА И ДОФАМИНА

А.О. Кибитов¹, К.В. Рыбакова², М.Г. Соловьева¹, Е.П. Скурат^{2,3},
Н.А. Чупрова¹, Т.В. Меркулова¹, Е.М. Крупицкий^{2,4}

¹ *Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии
и наркологии им. В.П. Сербского, Национальный научный центр наркологии,*

² *Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии
и неврологии им. В.М. Бехтерева*

³ *Санкт-Петербургский Государственный университет,
математико-механический факультет*

⁴ *Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. И.П. Павлова*

Алкогольная зависимость (АЗ) является одним из основных факторов развития ряда соматических заболеваний, инвалидизации и повышенного риска смерти и представляет собой серьезное социальное и финансовое бремя для общества, составляющее от 1,3% до 3,3% ВВП в странах со средним и высоким уровнем дохода [59]. Данное обстоятельство делает актуальным установление факторов, предрасполагающих к развитию, и механизмов формирования алкогольной зависимости. К социальным факторам, влияющим на уровень потребления алкоголя, относятся экономическое развитие общества, культуральные традиции и уровень образованности, доступность алкоголя, государственная политика в отношении потребления алкоголя. Модели употребления алкоголя, отношение микросоциального окружения к употреблению алкоголя, которые дифференцированы в разных социальных подгруппах, вероятно, также влияют на индивидуальную уязвимость к развитию АЗ. Как и в случае всех заболеваний со сложным этиопатогенезом, индивидуальная уязвимость к возникновению расстройств, связанных с употреблением алкоголя, может быть обусловлена многомерным взаимодействием социальных и индивидуально-психологических факторов с генетическими особенностями пациента.

В рамках биопсихосоциальной модели этиопатогенеза личностные и социальные домены рассматриваются как триггеры и модификаторы индивидуального генетического риска, при этом сами домены также

имеют свой уровень генетического контроля [5], следствием чего становится значительная фенотипическая гетерогенность больных с алкогольной зависимостью, проявляющаяся различным сочетанием симптомов и тяжестью заболевания у каждого конкретного больного. Данное обстоятельство, вероятно, объясняет ограниченную эффективность существующих терапевтических подходов к лечению АЗ: стойкой ремиссии 12 и более месяцев достигают только 10–12% пациентов [10, 12]. Актуальным направлением исследований является поиск возможностей индивидуализации терапии на основе генетических маркеров [5, 25] с возможностью стратификации пациентов на основе генетического анализа для выбора адекватной терапевтической тактики.

Изучение базовых биологических механизмов формирования болезней зависимости от психоактивных веществ (ПАВ) установило, что важнейшим звеном их патогенеза являются нарушения обмена нейромедиатора дофамина (ДА) в мезокортико-лимбической системе головного мозга – ключевом субстрате системы «награды» мозга [1]. Дополнительную роль в функционировании системы «награды» играют также нейромедиаторы серотонин и норадреналин, значимую модулирующую роль в тесной связи с ДА системой – эндогенные опиоидная и каннабиноидная системы, ряд нейротрофических факторов, прежде всего нейротрофического фактора мозга (BDNF) [5], а также системы гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и глутамата [6]. Показано,

что полиморфизм генов ДА системы существенно связан с показателями ремиссии [9] и динамикой развития и течения алкогольной зависимости [4, 8].

Можно предположить, что и другие особенности алкогольной зависимости, а также анамнестические и социо-демографические характеристики пациентов с АЗ могут быть связаны с генетическими факторами, и выявление такой связи (ассоциации) может быть важным для оценки роли генетических маркеров в формировании клинической картины заболевания.

Цель исследования: выявить возможные ассоциации полиморфизма генов нейромедиаторных систем с социо-демографическими, анамнестическими и клиническими характеристиками пациентов с алкогольной зависимостью.

Материалы и методы

Пациенты. В исследовании принимали участие 100 амбулаторных пациентов с алкогольной зависимостью мужского и женского пола. Критерии включения: возраст 18–60 лет, диагностированная алкогольная зависимость по МКБ-10 длительностью не менее 1 года; воздержание от алкоголя в течение как минимум 5 дней до начала исследования (купированный синдром отмены алкоголя); способность читать по-русски и заполнять требуемые оценочные опросники и шкалы.

Критерии не включения: пациент на момент исследования отвечал критериям диагностики зависимости от другого психоактивного вещества, кроме алкоголя и никотина; регулярный прием лекарственных психоактивных веществ, включая транквилизаторы и антидепрессанты; текущее коморбидное психическое заболевание (шизофрения, биполярное аффективное расстройство); алкогольные психозы

и судорожные припадки в анамнезе; выраженное интеллектуально-мнестическое снижение; выраженная соматическая патология (патология печени, почек, сердечно-сосудистой, нервной системы); беременность (для женщин).

Критерии исключения из исследования: выявление тяжелых неврологических или соматических заболеваний, либо декомпенсация уже имеющихся заболеваний; необходимость приема пациентом психотропных препаратов; отказ от участия в исследовании.

Набор пациентов для исследования осуществлялся на базе отделения лечения алкогольной зависимости ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М.Бехтерева». Исследование было одобрено Этическим Комитетом НМИЦ ПН им. В.М.Бехтерева. Информированное согласие подписывалось каждым больным до включения в исследование. Конфиденциальность данных об участвовавших в исследовании больных обеспечивалась использованием защищенных кодами компьютеров и баз данных, а также отсутствием фамилий и имен больных на каких-либо документах, кроме информированного согласия.

Проводили интервью пациента согласно клинической карте исследования, включающей вопросы для формирования основных переменных исследования (табл. 1). Формы потребления алкоголя классифицировали как «псевдозапойная», «постоянная» и «перемежающаяся» [13]. Тип течения АЗ классифицировали в терминах «прогредиентности АЗ: малопрогредиентный тип течения – формирование основной симптоматики зависимости более 15 лет от начала систематического употребления; умеренно-прогредиентный тип течения – 6–15 лет от начала систематического употребления; выраженно-прогредиентный тип – до 6 лет от начала систематического употребления [3].

Генотипирование. Для получения геномной ДНК осуществлялся забор периферической венозной крови в объеме до 5 мл с последующей обработкой с помощью метода фенол-хлороформной экстракции. Проведено генотипирование ДНК по 30 полиморфным локусам 19 генов в составе генетической панели исследования (табл. 2). Генотипирование по локусам: GRIN2Ars2072450; GRK-GluR5 rs2832407; GABRA2 rs279858 и rs567926; GABRG2 rs211014; GAD65 rs2236418; GAD67 rs 1978340; Fynrs706895; GABRA6 rs3219151, OPRK1 rs6473797; BDNFr6265; DRD2 -141Cr1799732; DRD2 C957Trs6277 проводили с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (real-time PCR). В работе использовали наборы для детекции однонуклеотидных полиморфизмов типа TagMan производства ООО «ДНК-Синтез» (Россия). Для амплификации и детекции использовали амплификатор для ПЦР в реальном времени CFX96 (Bio-Rad Laboratories, Inc, США). Генотипирование остальных полиморфных локусов в составе генетической панели

Таблица 1

Социо-демографические и клинические характеристики пациентов с алкогольной зависимостью (n=100)

Характеристика	Варианты переменной	Количество (% в группе)
Пол	Мужчины	83 (83%)
	Женщины	17 (17%)
Образование	Среднее	52(52%)
	Начальное высшее	4(4%)
	Высшее	44 (44%)
Занятость	Работающие	75 (75%)
	Пенсионеры	4 (4%)
	Не работающие	21 (21%)
Семейная отягощенность	психическими расстройствами	5(5%)
	аддиктивными расстройствами	61(61)%
Тип течения зависимости от алкоголя	Мало-прогредиентный	1 (1%)
	Умеренно-прогредиентный	69 (69%)
	Выраженно-прогредиентный	30 (30%)
Тип потребления алкоголя	псевдозапойный	65 (65%)
	постоянный	22(22%)
	перемежающийся	13 (13%)

осуществляли методом ПЦР с электрофоретической детекцией, аллель-специфической ПЦР, анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (PDRF) с использованием эндонуклеаз рестрикции (ООО «СибЭнзим», Россия). Дизайн олигонуклеотидных праймеров был разработан нами самостоятельно, синтез праймеров – ООО «ДНК-синтез» (Россия).

Дизайн исследования. Исследование было ретроспективным кросс-секционным. Для анализа использована доминантная модель: три генотипа по каждому полиморфному локусу (маркеру) сгруппированы в две группы: 1) носители доминантного аллеля в гомозиготном состоянии и 2) все остальные генотипы (гетерозиготы и гомозиготы по рецессивному (минорному) аллелю). Далее все результаты приводятся для этих генетических групп.

Генетические группы по каждому полиморфизму отдельно сравнивали между собой по всем переменным исследования: уровень образования, трудовой статус, наследственная отягощенность психическими и аддиктивными расстройствами, давность формирования зависимости от алкоголя, тип течения алкогольной зависимости, паттерн употребления алкоголя.

Статистический анализ данных. Статистический анализ данных осуществлялся с помощью статистического пакета SPSS 21. Распределение количественных переменных не соответствовало нормальному (критерий Колмогорова-Смирнова), в связи с этим применялся непараметрический метод анализа – критерий Манна-Уитни. Для сравнения частот встречаемости качественных переменных использовали критерий χ^2 Пирсона с расчетом отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95%ДИ), с применением поправки Бонферрони для множественных сравнений. Различия рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст пациентов составил $44,46 \pm 8,1$ лет, средняя давность формирования зависимости от алкоголя – $13,6 \pm 7,04$ лет. Все пациенты исследования были этническими русскими, жителями Санкт-Петербурга и Ленинградской области. Характеристики выборки представлены в табл. 1.

Результаты генотипирования. По техническим причинам для генетического анализа было доступно 86 пациентов, пробы крови остальных пациентов были утрачены либо выделение ДНК и генотипирование было не возможно. По результатам генотипирования были получены частоты аллелей и генотипов по каждому изученному полиморфному локусу в составе генетической панели (всего 30 генетических маркеров) (табл. 2). Частоты соответствовали данным европейской популяции и равновесию Харди-Вайнберга, за исключением полиморфизма

rs1799971 (A118G) гена мю-опиоидного рецептора ($p=0,007$), что, вероятно, связано с особенностями изучаемой когорты.

Наименования аллелей для однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) соответствуют вариантам замены нуклеотидов, для прочих полиморфизмов: 1) экзонIII 48 bpVNTR (DRD4 VNTR): S – все аллели с количеством повторов менее 7, L – все аллели с количеством повторов 7 и более; 2) rs 4646984 (5' UTR 120 bp дупликация, DRD4_120) нет дупликации – S, есть дупликация – L; 3) экзонIII 40 bpVNTR (DAT_40) SLC6A3, DAT1) – количество повторов меньше или равно 9 – аллель 9, количество повторов больше или равно 10 – аллель 10; 4) интрон 1 VNTR (TCAT/AATG (от 3 до 14) или HUMTH01: количество повторов меньше 9 – аллель S, количество повторов 9 и более – аллель L. Варианты повторов 10 и 10.1 (неполный 10) учитывались как 10.

По результатам сравнения генетических групп пациентов в рамках доминантной модели по каждому из изученных полиморфизмов получены данные о наличии связи (ассоциации) полиморфизмов с анамнестическими и клиническими характеристиками пациентов.

Возраст пациентов и длительность АЗ на момент исследования (табл. 3). Полиморфизм rs17155798 гена CACNA2D1 ассоциирован с более ранним развитием АЗ и с меньшими сроками формирования заболевания: у пациентов, носителей минорного аллеля С (генотипы СТ+СС), по сравнению с гомозиготами ТТ выявлен более молодой возраст ($p=0,044$) и меньшая длительность АЗ на момент исследования ($p=0,049$).

Полиморфизм rs2832407 в гене GRiK-GluR5 ассоциирован только с более ранним развитием АЗ: у пациентов, носителей минорного аллеля (генотипы АС+АА), выявлен более молодой возраст на момент исследования, чем у гомозигот СС ($p=0,016$). Выявлен слабый эффект на уровне тенденции для полиморфизма OPRK1 rs6473797: носители минорного аллеля С характеризуются меньшей длительностью АЗ на момент исследования ($p=0,088$), однако различий по возрасту не выявлено.

Ряд полиморфизмов, вероятно, имеют протективный характер в отношении риска раннего формирования АЗ – носители минорных аллелей старше по сравнению с гомозиготами по мажорному аллелю: GABRA2 rs279858 ($p=0,008$), GABRA2 rs 567926 ($p=0,026$), а также слабый эффект на уровне тенденции DATVNTR 40 bp ($p=0,09$). Полиморфизм GABRA2 rs279858 имеет протективный характер в отношении риска быстрого формирования АЗ: у носителей минорного аллеля срок формирования АЗ больше, чем у гомозигот по мажорному аллелю ($p=0,054$).

Уровень образования (табл. 4). При анализе влияния полиморфизма генов на уровень образования в группу «высшее образование» были объе-

**Результаты генотипирования пациентов по полиморфным локусам
в составе генетической панели исследования**

№ п\п	Ген, продукт гена	Полиморфный локус, тип полиморфизма	Относительные (%) и (абсолютные) частоты					Равновесие Харди-Вайнберга P(χ ²)
			Аллели		Генотипы			
			N= 172		N=86			
1.	BDNF нейротрофический фактор мозга	rs6265 (V66M), SNV	G 83,72 (144)	A 16,28 (28)	GG 70,93 (61)	GA 25,58 (22)	AA 3,49 (3)	0,473
2.	OPRM1 опиоидный рецептор типа мю	rs1799971 (A118G) SNV	A 83,14 (143)	G 16,86 (29)	AA 73,26 (63)	AG 19,77 (17)	GG 6,98 (6)	0,007
3.	OPRK1 опиоидный рецептор типа каппа	rs6473797 SNV	T 78,49 (135)	C 21,51 (37)	TT 61,63 (53)	TC 33,72 (29)	CC 4,65 (4)	0,99
4.	COMT фермент катехол-орто-метилтранс- фераза	rs4680 (Val158Met), SNV	A 47,67 (82)	G 52,33 (90)	AA 22,09 (19)	AG 51,16 (44)	GG 26,75 (23)	0,813
5.	DRD4 дофаминовый рецептор тип 4	DRD4 VNTR (экзон III 48 bpVNTR), VNTR	S 9,88 (17)	L 90,12 (155)	SS 1,16 (1)	SL 17,44 (15)	LL 81,40 (70)	-
6.		rs1800955 (-521 C/T) SNV	C 49,42 (85)	T 50,58 (87)	CC 24,42 (21)	CT 50,00 (43)	TT 25,58 (22)	0,999
7.		rs 4646984 (5' UTR 120 bp дупликация, VNTR	S 11,05 (19)	L 88,95 (153)	SS 2,33 (2)	SL 17,44 (15)	LL 80,23 (69)	0,297
8.	DRD2 дофаминовый рецептор тип 2	rs6275 (NcO, экзон VII, C/T His313His), SNV	A 32,56 (56)	G 67,44 (116)	AA 10,46 (9)	AG 44,19 (38)	GG 45,35 (39)	0,954
9.		rs1799732 (-141C Ins\ Del,) Ins\Del	C 91,28 (157)	DEL 8,72 (15)	CC 83,72 (72)	CDEL 15,12 (13)	DEL DEL 1,16 (1)	0,639
10.		rs6277 (C957T) SNV	C 51,74 (89)	T 48,26 (83)	CC 23,26 (20)	CT 56,98 (49)	TT 19,77 (17)	0,191
11.	ANKK1 фермент Ser/Thr протеин- киназа	rs1800497 (экзон VIII Lys713Glu, C/T, бывший Taq IA DRD2), SNV	C 80,23 (138)	T 19,77 (34)	CC 65,12 (56)	CT 30,23 (26)	TT 4,65 (4)	0,664
12.	DBH, фермент дофамин-бета- гидроксилаза	rs1611115 (-1021C/T), SNV	C 79,07 (136)	T 20,93 (36)	CC 63,95 (55)	CT 30,23 (26)	TT 5,81 (5)	0,422
13.		rs1108580 (444 G\A), SNV	G 48,84 (84)	A 51,16 (88)	GG 18,60 (16)	GA 60,47 (52)	AA 20,93 (18)	0,07
14.	SLC6A3 (DAT1) белок- переносчик (трансмем- бранный транспортер дофамина)	экзон III 40 bpVNTR , VNTR	9 20,93 (36)	10 79,07 (136)	9.9 4,65 (4)	9.10 32,56 (28)	10.10 62,79 (54)	-
15.		rs2702 (MspI), SNV	C 29,07 (50)	T 70,93 (122)	CC 53,49 (46)	CT 41,86 (36)	TT 4,65 (4)	0,356
16.		rs2975223 DAT 5' (Dnpi A/B), DNV	C 44,19 (76)	T 55,81 (96)	CC 17,44 (15)	CT 53,49 (46)	TT 29,07 (25)	0,434

**Результаты генотипирования пациентов по полиморфным локусам
в составе генетической панели исследования**

№ п/п	Ген, продукт гена	Полиморфный локус, тип полиморфизма	Относительные (%) и (абсолютные) частоты					Равновесие Харди-Вайнберга P(χ ²)
17.	ТН, фермент тирозингидроксилаза	HUMTH01, интрон 1 VNTR (TCAT/AATG), VNTR	S 49,42 (85)	L 50,58 (87)	SS 24,42 (21)	SL 50,0 (43)	LL 25,58 (22)	-
18.		rs6356, (Val81Met) SNV	T 39,53 (68)	C 60,47 (104)	TT 17,44 (15)	TC 44,19 (38)	CC 38,37 (33)	0,482
19.	GABRA6 альфа-6 субъединица ГАМК-альфа рецептора (GABAAR)	rs3219151, SNV	T 62 (106)	C 38 (66)	TT 42,5 (37)	TC 37 (32)	CC 20,5 (17)	0,07
20.	GABRG2 гамма-2 субъединица ГАМК-альфа рецептора (GABAAR)	rs211014, SNV (n=170,n=85)	C 72,35 (123)	A 27,65 (47)	CC 52,94 (45)	CA 38,82 (33)	AA 8,24 (7)	0,79
21.	GABRA2 альфа-2 субъединица ГАМК-альфа рецептора (GABAAR)	rs567926, SNV (n=164,n=82)	T 65,24 (107)	C 34,76 (57)	TT 46,34 (38)	TC 37,81 (31)	CC 15,85 (13)	0,13
22.		rs279858, SNV (n=170,n=85)	A 62,94 (107)	G 37,06 (63)	AA 43,53 (37)	AG 38,82 (33)	GG 17,65 (15)	0,12
23.	GRIN2A (NR2A) 2A субъединица NMDA подтипа глутаматных рецепторов	rs2072450, SNV	C 82,56 (142)	A 17,44 (30)	CC 68,60 (59)	CA 27,91 (24)	AA 3,49 (3)	0,77
24.	GRIK1 GluR5 субъединица GluR5 каинатного подтипа глутаматных рецепторов	rs2832407, SNV	A 33,72 (58)	C 66,28 (114)	AA 10,47 (9)	AC 46,51 (40)	CC 43,02 (37)	0,7
25.	Фун фермент Тирозин-киназа Фун	rs706895, SNV	C 22,09 (38)	T 77,91 (134)	CC 5,81 (5)	CT 32,56 (28)	TT 61,63 (53)	0,62
26.	GAD65 (GAD2) Фермент глутаматдекарбоксилаза (GAD), изоформа GAD65	rs2236418, SNV (n=166, n=83)	A 87,80 (151)	G 12,20 (21)	AA 78,1 (67)	AG 19,2 (17)	GG 2,7 (2)	0,477
27.	GAD67 (GAD1) Фермент глутаматдекарбоксилаза (GAD), изоформа GAD67	rs1978340, SNV (n=170, n=85)	C 72,35 (123)	T 27,65 (47)	CC 51,76 (44)	CT 41,18 (35)	TT 7,06 (6)	0,8
28.	CACNA2D1 Ген 2δ2 субъединицы потенциал-зависимого кальциевого канала	rs17155798, SNV	C 26,16 (45)	T 73,84 (127)	CC 6,98 (6)	CT 38,37 (33)	TT 54,65 (47)	0,95
29.		rs7796271, SNV	C 45,93 (79)	T 54,07 (93)	CC 17,44 (15)	CT 56,98 (49)	TT 25,58 (22)	0,172
30.	GLYT ген белка- трансмембранного транспортера глицина	rs2298826, SNV	A 24,42 (42)	G 75,58 (130)	AA 3,49 (3)	AG 41,86 (36)	GG 54,65 (47)	0,214

Примечания: Количество образцов, генотипированных по некоторым локусам, по техническим причинам меньше, чем в целом по группе. В этих случаях приводятся реальные количества аллелей и генотипов в колонке «Полиморфный локус»; SNV – однонуклеотидный полиморфизм (Single Nucleotide Variation (синоним SNP – Single Nucleotide Polymorphism); VNTR (Variable Number Tandem Repeat) – полиморфизм числа тандемных повторов; DNV – динуклеотидный полиморфизм (DiNucleotide Variation); Ins/Del-insertion/deletion – полиморфизм вставки/замены нуклеотидов.

Таблица 3

Возрастные и клинические параметры в генетических группах пациентов

Переменные	М	SD	Me (min;max)	М	SD	Me (min;max)	Статистика U Манна-Уитни	Р
CACNA2D1 rs17155798								
	ТТ			СС+СТ				
	N=47			N=39				
Возраст (годы)	46,66	9,335	47,20 (26;65)	42,31	9,288	42,00 (24;59)	684,500	0,044
Длительность АЗ (годы),	15,32	7,619	15,57 (2;31)	12,08	6,200	12,13 (2;26)	689,500	0,049
GABRA2 rs279858								
	АА			АГ+ГГ				
	N=37			N=48				
Возраст (годы)	41,41	8,258	42,00 (24;55)	46,94	9,69	48,00 (26;65)	590,000	0,008
Длительность АЗ (годы),	12,00	6,280	12,14 (2;25)	15,23	7,60	15,33 (2;31)	671,000	0,054
GABRA2 rs567926								
	ТТ			СТ+СС				
	N=82			N=44				
Возраст (годы)	44,79	9,652	46,00 (24;65)	47,05	9,774	48,00 (26;65)	596,000	0,026
GRiK-GluR5 rs2832407								
	СС			СА+АА				
	N=37			N=49				
Возраст (годы)	47,46	9,415	48,25 (24;65)	42,59	9,129	43,00 (26;64)	630,500	0,016
DAT VNTR 40 bp								
	10.10.			9.10.+ 9.9.				
	N=54			N=32				
Возраст (годы)	43,24	9,421	43,25 (24;60)	47,13	9,304	48,17 (26;65)	674,500	0,090
OPRK1 rs6473797								
	ТТ			СТ+СС				
	N=53			N=33				
Длительность АЗ (годы),	14,72	6,840	15,00 (3;31)	12,45	7,538	11,40 (2;31)	682,500	0,088

Примечания: М – среднее значение, SD – стандартное отклонение, Me – медиана, min – минимальное значение, max – максимальное значение; показаны только достоверные различия.

Таблица 4

Частоты встречаемости вариантов уровня образования в генетических группах пациентов

Уровень образования	Генетические группы пациентов		Р	χ², ОШ, 95% ДИ
DRD2 C957T rs6277				
	CC n=20	(CT+TT) n=65		
Среднее	14 (70%)	29(44,62%)	0,047	3,943, ОШ=2,76 95% ДИ [0,97; 7,85];
Высшее	6(30%)	36(55,38%)		
DRD4 -521 c/t rs1800955				
	TT n=22	(CT+CC) n=63		
Среднее	17(77,27%)	26(41,27%)	0,0036	8,46, ОШ=4,5 95% ДИ [1,53; 13,25]
Высшее	5(22,73%)	37(58,73%)		
GABRA6 rs3219151				
	TT n=37	(TC+CC) n=48		
Среднее	25(67,57%)	18(37,5%)	0,006	7,56, ОШ=3,36 95% ДИ [1,38; 8,19]
Высшее	12(32,43%)	30(62,5%)		

Примечания: р – значимость различий (тест χ^2 Пирсона), ОШ – отношение шансов, 95% ДИ – 95% доверительный интервал; показаны только достоверные различия.

динены пациенты с высшим и неполным высшим образованием. Обнаружено, что носители минорных аллелей трех полиморфизмов в сравнении с гомозиготами по мажорному аллелю имеют более высокий шанс наличия высшего образования: DRD2 rs6277 C957T – в 2,7 раза ($p=0,047$), – DRD4 rs180095521 C/T – в 4,5 раза ($p=0,0036$) и rs3219151 GABRA6 – в 3,3 раза ($p=0,006$).

Трудовой статус (табл. 5). При формировании вариантов трудового статуса в категорию «не работает» были объединены категории: «не работает» и «пенсионер». Выявлено, что носители минорного аллеля полиморфизма DRD2 rs6275 NcoI в сравнении с гомозиготами по мажорному аллелю имеют в 3,1 раза более высокий шанс наличия работы на момент исследования ($p=0,025$).

Семейная отягощённость по аддиктивным расстройствам (табл. 6). Среди носителей минорного аллеля T полиморфизма DAT MspI rs27072 в сравнении с гомозиготами CC семейная отягощённость выявляется значимо чаще ($p=0,022$). Ряд полиморфизмов имеет характер протективных

Таблица 5

Частоты встречаемости вариантов уровня трудового статуса в генетических группах пациентов

Трудовой статус	Генетические группы пациентов		P	χ^2 , ОШ, 95% ДИ
DRD2 NcoI rs6275				
	GG n=39	(AG+AA) n=46		
Работает	26(66,67%)	40(86,96%)	0,025	5,01, ОШ= 3,17 95%ДИ [1,1; 9,13] ;
Не работает	13(33,33%)	6(13,04%)		

Примечания: p – значимость различий (тест χ^2 Пирсона), ОШ – отношение шансов, 95% ДИ – 95% доверительный интервал; показаны только достоверные различия.

маркеров: семейная отягощённость обнаруживается значимо реже у носителей минорных аллелей (DBH Bst rs1108580 ($p=0,016$), DRD4 -521 C/T rs1800955 ($p=0,059$), BDNF V66M rs6265 (тенденция, $p=0,087$)).

Тип течения АЗ (табл. 7). В связи с тем, что в исследовании был только один пациент с малопр-

Таблица 6

Частоты встречаемости семейной отягощённости по аддиктивным расстройствам в генетических группах пациентов

Семейная отягощен- ность по аддиктивным расстрой- ствам	Генетические группы пациентов		P	χ ² , ОШ, 95% ДИ
BDNF V66M rs6265				
	GG n=60	(GA+AA) n=25		
Нет	20 (33,3%)	13 (52%)	0,087	
Да	40 (66,7%)	12 (48%)		
DAT MspI rs27072				
	CC n=46	(CT+TT) n=39		
Нет	23 (50%)	10 (25,6%)	0,022	5,27, ОШ=2,81 95%ДИ [1,13; 6,96]
Да	23 (50%)	29 (74,4%)		
DBH Bst rs1108580				
	GG n=16	(GA+AA) n=69		
Нет	2 (12,5%)	31 (44,9%)	0,016	5,75, ОШ=4,75 95%ДИ [1,14; 19,68];
Да	14 (87,5%)	38 (55,1%)		
DRD4 -521 c/t rs1800955				
	TT n=22	(CT+CC) n=63		
Нет	5 (22,7%)	28 (44,4%)	0,059	
Да	17 (77,3%)	35 (55,6%)		

Примечания: p – значимость различий (тест χ^2 Пирсона), ОШ – отношение шансов, 95% ДИ – 95% доверительный интервал; показаны только достоверные различия.

Таблица 7

Частоты встречаемости вариантов типа течения АЗ в генетических группах пациентов

Тип течения алкогольной зависимости	Генетические группы пациентов		p	χ2, ОШ, 95% ДИ
GABRA2 rs279858				
	AA n=37	(AG+GG) n=47		
мало-умереннопрогредиентный	31(83,78%)	30(63,83%)	0,042	4,15ОШ=2,78 95%ДИ [0,99; 7,78];
Выраженно-прогредиентный	6(16,22%)	17(36,17%)		
GABRA6 rs3219151				
	TT n=37	(TC+CC) n=48		
мало-умереннопрогредиентный	31(83,78%)	31(64,58%)	0,048	3,9ОШ= 2,69 95%ДИ [0,96; 7,52];
Выраженно-прогредиентный	6(16,22%)	17(35,42%)		
GAD67 rs1978340				
	CC n=44	(CT+TT) n=40		
мало-умереннопрогредиентный	27(61,36%)	35(87,5%)	0,0065	7,4ОШ= 4,11 95%ДИ [1,4; 12,09];
Выраженно-прогредиентный	17(38,64%)	5(12,5%)		

Примечания: p – значимость различий (тест χ^2 Пирсона), ОШ – отношение шансов, 95% ДИ – 95% доверительный интервал; показаны только достоверные различия.

гредидентным типом течения АЗ, в анализе использовалась объединенная категория «мало-умеренно прогрессивный тип течения». Были выявлены ассоциации ряда полиморфизмов с динамикой развития АЗ. Полиморфизмы GABRA2 rs279858 и GABRA6 rs3219151 оказались ассоциированы с повышенным риском быстрого развития АЗ: носители минорных аллелей в сравнении с гомозиготами по мажорному аллелю имеют повышенный риск высокопрогрессивного течения АЗ: в 2,7 раза ($p=0,042$) для GABRA2 rs279858 и в 2,7 раза ($p=0,048$) для GABRA6 rs3219151. Напротив, носители минорного аллеля полиморфизма GAD67 rs1978340 в сравнении с гомозиготами по мажорному аллелю имеют повышенный в 4,1 раза шанс мало- или умеренного прогрессивного течения АЗ ($p=0,0065$).

Форма потребления алкоголя (табл. 8). Для генетического анализа групп пациентов в соответствии с паттернами потребления алкоголя целесообразным оказалось объединение «постоянной» и «перемежающейся» формы потребления в категорию «постоянная или перемежающаяся». Установлено, что носители минорного аллеля A9 полиморфизма DAT VNTR 40 bp в сравнении с гомозиготами по мажорному аллелю имеют повышенный в 2,6 раза риск формирования псевдозапойной формы употребления алкоголя ($p=0,044$).

Обсуждение результатов

Фенотипическая гетерогенность алкогольной зависимости находит отражение в ряде особенностей, к которым относятся такие факторы как семейная отягощенность аддиктивными заболеваниями, возраст начала злоупотребления алкоголем, длительность формирования АЗ, паттерн употребления алкоголя и многие другие. В результате нашего исследования удалось выявить ассоциации некоторых полиморфизмов в составе генетической панели исследования с социально-демографическими, анамнестическими и клиническими характеристиками больных.

Генетические маркеры дофаминовой нейромедиации

DAT VNTR 40 bp. Белок-переносчик (транспортёр) ДА обеспечивает трансмембранный механизм обрат-

ного захвата ДА из синаптической щели, его функция связана с лимитированием времени и пространственных эффектов синаптической ДА нейромедиации. Согласно многочисленным исследованиям, полиморфизм DAT VNTR 40 bp ассоциирован с тяжёлыми осложнениями синдрома отмены алкоголя [36, 56], с семейной отягощенностью по АЗ [7], ранним возрастом начала систематического злоупотребления алкоголем, короткой длительностью ремиссий и выраженной терапевтической резистентностью у пациентов с АЗ [4].

В нашем исследовании полиморфизм DAT VNTR 40 bp ассоциирован с повышенным риском формирования псевдозапойной формы потребления алкоголя, при этом имеется тенденция к возможной протективной роли этого полиморфизма в отношении возраста формирования АЗ, что требует дополнительного исследования, так как противоречит ранее полученным результатам. Другой полиморфизм этого гена – rs27072 в нашем исследовании обнаружил ассоциацию с семейной отягощенностью по наркологическим заболеваниям.

Данные мета-анализа, проведенного S.V.Faraone, подтверждают тот факт, что A9 аллель у человека связана с увеличенной активностью белка DAT в стриатуме, независимо от наличия или отсутствия психиатрического или наркологического диагноза [27], а также влияет на функционирование префронтальной коры [22], что на клиническом уровне выражено в способности контроля над импульсивным поведением. У пациентов с АЗ – носителей A9, влечение к алкоголю в условиях лабораторного эксперимента после приема первичной дозы алкоголя более выражено [16]. Кроме того, по данным фМРТ у носителей A9 нет связи между чувствительностью к награде (reward sensitivity) как черты личности и активностью стриатума, связанной с наградой (reward-related activity) в процессе предвкушения награды, в то время, как у гомозигот A10/A10 обнаруживается выраженная положительная связь [35], что, вероятно, может отражаться на интенсивности влечения к алкоголю, скорости формирования АЗ и трудностями в поддержании ремиссии.

rs1800955 (-521c/t) в гене дофаминового рецептора типа 4 (DRD4). Дофаминовый рецептор типа 4 (DRD4) является основным акцептором

Таблица 8

Частоты встречаемости вариантов типа потребления алкоголя генетических группах пациентов

Тип потребления алкоголя	Генетические группы пациентов		p	Хи2, ОШ, 95% ДИ
DAT VNTR 40 bp				
	10.10. n=54	(9.10.+9.9.) n=31		
Псевдо-запойный	30(55,56%)	24(77,42%)	0,044	4,06,ОШ= 2,62 95%ДИ [0,99; 6,96]
Постоянный-перемежающийся	24(44,44%)	7(22,58%)		

Примечания: p – значимость различий (тест χ^2 Пирсона), ОШ – отношение шансов, 95% ДИ – 95% доверительный интервал; показаны только достоверные различия.

нейронального импульса в дофаминовой нейротрансмиттерной системе, он расположен на терминали нейрона, принимающего нервный импульс, и опосредует эффекты дофамина как нейромедиатора. DRD4 экспрессирован на высоких уровнях в префронтальной коре и является доминирующим DA рецептором, локализованным в этой области мозга [5]. Полиморфизм DRD4 rs1800955 расположен в промотерной области гена и может влиять на уровень экспрессии гена.

Согласно полученным нами данным, носители минорного аллеля имеют более высокий шанс наличия высшего образования, полиморфизм также является протективным в отношении семейной отягощенности по наркологическим заболеваниям. Эти результаты хорошо объясняются известными данными о связи полиморфизма с чертами личности, в частности, с зависимостью от вознаграждения [14], а также с процессами принятия решений – обработке ошибок и реакции на них, в частности, с амплитудой негативной реакции на ошибочные действия (error-related negativity – ERN) [15], что является протективным фактором высокорискованного поведения. Выявлена связь этого полиморфизма с эффективностью управляющих функций префронтальной коры головного мозга [45], а также с импульсивностью и рядом черт, связанных с импульсивностью [18].

Полиморфизмы гена дофаминового рецептора типа 2 (DRD2). Дофаминовый рецептор типа 2 (DRD2) в значительном количестве выявляется в лимбической системе головного мозга и играет важную роль в функционировании центральной нервной системы. DRD2 считается ауторецептором к ДА, он расположен на терминали нейрона, передающего нервный импульс, и регулирует концентрацию ДА в синаптической щели. Описана ведущая роль DRD2 в запуске и регуляции системы обратной связи посредством каскада внутриклеточных мессенджеров всех уровней, включая факторы регуляции транскрипции генов. Показано участие DRD2 в регуляции экспрессии нескольких генов ДА системы, прежде всего гена тирозингидроксилазы, ключевого фермента биосинтеза всего семейства катехоламинов. Ген DRD2 считается одним из важнейших в генетике аддикций в целом и АЗ, в частности [4].

rs6275 NcoI DRD2. Носители минорного аллеля имеют более высокий шанс наличия работы на момент исследования, то есть более устойчивую социальную адаптацию. Интересно, что в предыдущих исследованиях этот полиморфизм показал значительный уровень связи с композитным индексом проблем, связанных с употреблением алкоголя [44]. Согласно данным фармакогенетического плацебо-контролируемого исследования эффективности прегабалина для лечения АЗ, генотип GG rs6275 является маркером высокого риска быстрого рецидива, который также ассоциирован с количеством дней тяжелого пьянства и с количеством дней трезвости [6]. Таким образом,

роль этого полиморфизма требует дальнейшего уточнения.

rs6277 DRD2 C957T. Имеются данные об ассоциации аллеля Т с девиантным и оппозиционным поведением, что может быть проявлением недостаточности импульсного контроля и самоконтроля у детей и подростков (8–20 лет) [24]. Однако, по полученным нами данным, носители минорного аллеля имеют более высокий шанс наличия высшего образования. Вероятно, данное обстоятельство связано с тем, что гомозиготы СС по этому полиморфизму, которые, как считается, имеют более высокий уровень метаболизма дофамина в стриатуме, в исследовании с фМРТ демонстрировали лучшие результаты в тесте, оценивающем запоминание вознаграждения (RewardMemory) у здоровых индивидуумов [49], а также обнаруживают более высокий уровень коннективности между базальными ядрами и фронтальной корой, что может влиять на управляющие функции [43].

rs1108580 Bst в гене дофамин-бета-гидроксилазы (DBH). Фермент DBH конвертирует ДА в норадреналин (НА). Уровень активности фермента регулирует действующие в ЦНС концентрации ДА и осуществляет контроль над депо нейромедиатора по принципу обратной связи. В то же время, DBH является стартовым ферментом цепи синтеза НА, важнейшего нейромедиатора, обеспечивающего взаимодействие системы подкрепления и нейроэндокринной системы. Полиморфизм rs1108580 может быть потенциально функциональным и влиять на уровень экспрессии гена [19].

В нашем исследовании *rs1108580* является протективным маркером в отношении семейной отягощенности по наркологическим заболеваниям, которая представляет собой мощный фактор риска развития АЗ [4]. Согласно нашим предыдущим данным, этот полиморфизм связан с динамикой развития АЗ: у носителей генотипа GG ускорено развитие СОА с момента начала злоупотребления алкоголем по сравнению с генотипом АА, у носителей генотипа AG злоупотребление алкоголем и СОА развиваются раньше, чем у носителей генотипа АА при начале первых проб алкоголя в возрасте около 15 лет [8]. Согласно нашим фармакогенетическим плацебо-контролируемым исследованиям эффективности прегабалина для лечения АЗ генотип GG rs1108580 – генетический маркер количества дней тяжелого пьянства [6].

Генетический маркер системы нейротрофинов (BDNF). BDNF, важнейший представитель семейства нейротрофинов мозга, играет важную роль в процессах роста, дифференцировки и жизненном цикле нейронов. Во взрослом мозге BDNF является функциональным модулятором нейрональных структур и активности нейронов, с наибольшей ролью в механизмах нейропластичности и, в частности, синаптической пластичности и механизмов

памяти и обучения [53]. Значительная роль отводится BDNF в механизмах развития и формирования аддиктивного поведения, в частности, как модулятору системы награды [11, 23, 37, 48].

Функциональный полиморфизм rs6265 (Val66Met) в гене BDNF приводит к замене аминокислоты в кодоне 66 пептида pro-BDNF – предшественника BDNF: аллель G кодирует валин (Val), минорный аллель A кодирует метионин (Met) и этот вариант связывают со сниженной активностью BDNF. В экспериментах *in vitro* аллель A (Met) снижает уровни внутриклеточного транспорта и функциональной секреции BDNF [26]. Многочисленные исследования связывают эффект этого полиморфизма с нарушениями когнитивных функций, реакцией на стрессорные воздействия и риском развития аффективных нарушений [62], а также существенными изменениями в функционировании системы награды мозга у подростков в контексте риска развития злоупотребления алкоголем [46]. Полиморфизм rs6265 BDNF связывают и с риском развития наркологических заболеваний (зависимость от стимуляторов и героина), в большей степени в азиатских популяциях [34], однако мета-анализ исследований с использованием подхода генов-кандидатов не подтвердил связь этого полиморфизма с риском развития АЗ [29]. Имеются данные о связи полиморфизма rs6265 со сниженным уровнем когнитивного функционирования у детей пациентов с АЗ [20], а также косвенные данные о возможной связи с развитием зависимости через влияние на риск интернализирующего поведения [54]. Кроме того, в лабораторных экспериментах со здоровыми добровольцами (фМРТ) выявлен эффект полиморфизма rs6265 на дофаминергические механизмы стрессорного ответа, его когнитивную регуляцию через позитивные ожидания и предвкушение вознаграждения [47]. Согласно нашим фармакогенетическим плацебо-контролируемым исследованиям эффективности прегабалина для лечения АЗ, генотип GG rs6265 является генетическим маркером удержания в программе лечения [6]. В настоящем исследовании этот полиморфизм оказался протективным маркером в отношении семейной отягощенности по наркологическим заболеваниям, что в контексте предыдущих исследований подтверждает существующие представления о неблагоприятном влиянии наследственности на клинико-динамические характеристики АЗ.

Генетические маркеры системы ГАМК-глутамата

Хорошо известно активное взаимодействие системы ГАМК-глутамат с ДА системой, в норме ГАМК тормозит базальный и индуцированный синтез ДА, а также его высвобождение из синаптических везикул и общий уровень ДА нейромедиации. Влияние ГАМК на дофаминергические нейроны опосредуется через активацию ГАМК_B рецепторов, а тормозные

влияния дофаминергической системы опосредуются ГАМК_A и ГАМК_B рецепторами. Активация ДА нейромедиации подавляет функции тормозного контроля со стороны ГАМК, а ослабление ДА регуляторного влияния усиливает активность системы ГАМК. В экспериментах *in vitro* было обнаружено, что глутамат активирует тоническое высвобождение дофамина, что позволяет сделать вывод о компенсаторной роли усиления глутаматергической нейромедиации при нарушениях дофаминергической нейромедиации [2]. Имеется достаточное количество экспериментальных исследований, свидетельствующих как о возможном участии системы ГАМК-глутамат в механизмах этиологии и патогенеза алкогольной зависимости, так и о значительном влиянии алкоголя на эту систему при однократном (остром) и длительном (хроническом) введении [6]. На сегодня достаточно доказательств существенного вовлечения генов, контролирующих систему ГАМК-глутамат, в формирование риска развития алкогольной зависимости [6, 51].

rs2832407 в гене субъединицы GluR5 каинатного подтипа глутаматных рецепторов (GRIK1 GluR5) в нашем исследовании оказался ассоциирован с более ранним возрастом развития АЗ, что подтверждает данные Н.Р. Kranzler и соавт., которые связывают этот полиморфизм с риском развития АЗ [39]. Согласно нашим фармакогенетическим плацебо-контролируемым исследованиям эффективности прегабалина, препарата, имеющего антиконвульсивный эффект, для лечения АЗ, CC GRIK-GluR5 rs2832407 ассоциирован с длительностью удержания в программе терапии, а также оказался специфичным предиктором факта завершения программы терапии вне связи с длительностью удержания в программе [6]. Эти данные согласуются с результатами фармакогенетического исследования с генотипированием до рандомизации, продемонстрировавшего, что у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, терапия антиконвульсантом топирамат имеет наилучший эффект в контексте снижения количества дней тяжелого пьянства у гомозигот CC даже с поправкой на побочные эффекты [28]. Кроме того, CC гомозиготы имели наилучший показатель психологического конструкта «самоэффективности-удовлетворенности (self-efficacy)» и наименьшие уровни ночного употребления алкоголя, и, как оказалось, эффект топирамата на уровень потребления алкоголя зависел от уровня self-efficacy, который, в свою очередь, был связан с генотипом [38].

Полиморфизмы GABRA2 альфа-2 субъединицы ГАМК-альфа рецептора (GABAAR). ГАМК-альфа рецептор (GABAAR) – ионотропный рецептор и лиганд-активируемый ионный канал. Эндогенный лиганд – ГАМК, при связывании которого происходит гиперполяризация мембраны нейрона, что и является основой «тормозного» эффекта ГАМК. Имеются многочисленные изоформы субъединиц рецептора, обеспечивающие его аффинность, прово-

димность, вероятность открывания ионного канала и проч. Важными считаются гены $\alpha 1$ -, $\alpha 6$ -, $\beta 2$ - и $\gamma 2$ -субъединиц ГАМКА-рецептора. Рецепторы глутамата, основного возбуждающего нейромедиатора в ЦНС, предшественника ГАМК, играют значительную роль в процессах межнейрональной коммуникации, формирования памяти и обучении, многосторонней регуляции в ЦНС.

Полиморфизмы *rs279858* и *rs567926* *GABRA2* считаются одними из генетических маркеров риска развития АЗ [41, 64]. По данным настоящего исследования *rs279858* и *rs567926* *GABRA2* являются потенциально протективными маркерами в отношении возраста формирования АЗ. Роль полиморфизма *rs279858* *GABRA2* достаточно противоречива: с одной стороны, АЗ у его носителей формируется в более отдаленные сроки, с другой стороны, *rs279858* *GABRA2* – достоверный маркер риска развития высокопрогредиентного течения АЗ. Данное противоречие, вероятно, объясняется тем, что у носителей полиморфизма *rs279858* *GABRA2*, с одной стороны, отмечается выраженное стимулирующее действие алкоголя: гомозиготы по минорному аллелю *rs279858* *GABRA2* в лабораторных исследованиях демонстрируют выраженный стимулирующий и эйфорический эффект этанола, а у носителей мажорного аллеля *rs279858* *GABRA2* вследствие выраженного стимулирующего влияния на них алкоголя отмечен больший уровень его потребления [17, 21, 61]. Кроме того, в выборке с большой долей индивидуумов из семей с отягощенностью АЗ показана ассоциация *GABRA2* *rs279858* с симптомами АЗ и высоким уровнем импульсивности [57], что является фактором риска развития болезней зависимостей от ПАВ. С другой стороны, в проспективном исследовании подростков показано, что *GABRA2* *rs279858* может модулировать эффекты социального микроокружения, влияя на выраженность экстернализованного поведения: гомозиготы по минорному аллелю GG оценивались как малоадаптивные при низком позитивном социальном воздействии сверстников и как более адаптивные при высоком уровне такого воздействия [55], тем самым демонстрируя, что реакции на условия окружающей среды ассоциированы с генетическими особенностями индивидуума, и понимание механизмов развития АЗ возможно только с позиций биопсихосоциального подхода.

rs3219151 *GABRA6* (ген альфа-6 субъединицы ГАМК-альфа рецептора, *GABAAR*). Полиморфизм считается одним из генетических маркеров риска развития АЗ, хотя и с менее выраженным эффектом, чем *rs279858* и *rs567926* *GABRA2* [41]. В индийской популяции показано, что генотип *GABRA6* *rs3219151* TT является маркером риска развития АЗ, а также ассоциирован с более ранним возрастом первого употребления алкоголя, большими объемами потребления алкоголя и большей длительностью заболевания на момент исследования [50].

Согласно полученным в нашем исследовании данным, носители минорного аллеля имеют повышенный риск высокопрогредиентного течения АЗ и более высокий шанс наличия высшего образования. Повышенный риск развития высокопрогредиентной АЗ у носителей данного полиморфизма, вероятно, может быть связан с существующим у них риском развития аффективных расстройств в результате существенных стрессорных воздействий (GxE interaction): тревоги при социально-обусловленных стрессорах и депрессии при стрессорах в виде заболеваний и личных проблем [32]. Известно, что у индивидуумов с негативными жизненными событиями наличие минорного аллеля T увеличивает риск развития тревоги и депрессии, а также суицидального поведения, включая такие симптомы как суицидальные мысли, безнадежность, невозможность расслабиться, бессонницу и повышенную импульсивность [33]. Имеются данные об ассоциации минорного аллеля T *GABRA6* *rs3219151* T с большим уровнем физиологического и нейроэндокринного ответа на стрессорные воздействия [33].

rs1978340 *GAD67* (*GAD1*). Фермент глутаматдекарбоксилаза (*GAD*) катализирует декарбоксилирование глутамата с образованием ГАМК и является важнейшим, скорость-лимитирующим ферментом в системе ГАМК-глутамата. Выделяют две изоформы *GAD*, различных по молекулярному весу, кодируемых двумя разными генами: *GAD1* (*GAD67*) и *GAD2* (*GAD65*). Предполагается, что взаимодействие DA нейромедиации в системе награды с нейронами, содержащими *GAD*, может быть одним из механизмов развития срыва при АЗ [31]. Имеются данные о том, что полиморфизмы в этом гене могут изменять соотношение глутамат/ГАМК [52].

По полученным нами данным *rs1978340* *GAD67* является протективным маркером в отношении риска высокопрогредиентного развития АЗ – носители минорного аллеля имеют сниженный риск высокопрогредиентного течения АЗ. В то же время по данным литературы, в китайской популяции полиморфизм *rs1978340* *GAD67* может быть маркером риска развития зависимости от опиоидов [60] и маркером риска развития зависимости от опиоидов и кокаина в смешанной выборке американцев африканского и европейского происхождения [40].

Дополнительно представляют интерес данные об ассоциации этого полиморфизма с рядом психических расстройств. Так, сообщается о возможной связи полиморфизма с риском панического расстройства у женщин [58], а также о повышенном соотношении глутамат/ГАМК в коре головного мозга у носителей минорного аллеля *rs1978340*, страдающих биполярным аффективным расстройством [52], что делает необходимым проведение дальнейших генетических исследований на выборке больных с двойным диагнозом (АЗ и психическое расстройство).

Генетические маркеры потенциал-зависимых кальциевых каналов

Потенциал-зависимые кальциевые каналы регулируют важные нейрональные функции, в первую очередь синаптическую передачу. $\alpha 2\delta$ субъединицы модулируют функционирование этих каналов и считаются важнейшими регуляторами коннектома мозга, в частности, в ГАМК-глутамат нейромедиаторной системе [30], в том числе в рамках нейроэндокринной системы, где взаимодействует с NMDA рецептором, причем некоторые гормоны, например, ангиотензин II, регулируют экспрессию субъединицы [42]. Отмечается, что $\alpha 2\delta$ субъединица потенциал-зависимого кальциевого канала, кодируемая геном CACNA2D1 химически взаимодействует с NMDA рецептором в стриатуме у мыши и человека и принимает участие в механизмах обучения и памяти [63]. Важно, что эта субъединица считается важнейшим сайтом связывания габапентина и прегабалина – перспективных препаратов для лечения АЗ [6].

rs17155798 гена CACNA2D1. Полиморфизм rs17155798 гена CACNA2D1 по результатам нашего исследования был ассоциирован с более ранним развитием АЗ и меньшими сроками формирования заболевания. В фармакогенетическом исследовании эффективности прегабалина в отношении терапии алкогольной зависимости мы показали, что CACNA2D1 rs17155798 является достоверным маркером количества дней тяжелого пьянства и количества дней трезвости и количества граммов чистого этанола в день. При этом генотип TT CACNA2D1 rs17155798 (ген $\alpha 2\delta 2$ субъединицы кальциевого канала) является фармакогенетическим маркером с уникальными свойствами – в группе плацебо выявлены обратные эффекты генотипа [6].

Заключение

Таким образом, полиморфизмы генов системы дофамина ассоциированы с разным уровнем социальной адаптации (образование, трудовой статус), которая, в определенной мере, отражает мотива-

ционные характеристики пациентов, с клинико-динамическими проявлениями АЗ (ранний возраст начала заболевания, псевдозапойный тип течения) и семейной отягощенностью по наркологическим заболеваниям (при некотором эффекте гена нейротрофического фактора мозга), что подтверждает значение нарушений ДА нейромедиации в системе награды мозга, как базового механизма формирования АЗ и важнейшего модулятора преморбидных личностных черт. Полученные результаты также согласуются с гипотезой о существовании различных подтипов алкогольной зависимости, которые различаются в зависимости от их генетического фона. Полиморфизмы генов системы ГАМК и глутамата связаны с прогрессивностью АЗ после ее формирования и, вероятно, обеспечивают специфический эффект в рамках механизма патогенеза АЗ с учетом важнейшей роли этой нейромедиаторной системы в обеспечении фармакологического эффекта алкоголя в ЦНС. Факт значительной ассоциации полиморфизма системы потенциал-зависимых кальциевых каналов – глубинной системы обеспечения функционирования нейронов с возрастом пациентов, как следствие более раннего начала АЗ, нуждается в дополнительном изучении.

Как генетические, так и социальные факторы являются важными детерминантами процессов развития алкогольной зависимости, удельный вес которых, несомненно, меняется на протяжении жизни. Понимание того, что многообразие взаимодействия между генами и социальными факторами может играть как протективную, так и провоцирующую роль в развитии и клинических особенностях алкогольной зависимости, влияет на уровень социальной адаптации пациентов в процессе лечения, делает необходимым продолжение исследований в этой области.

Ограничением нашего исследования является небольшой размер выборки пациентов с алкогольной зависимостью, исследования будут продолжены на расширенных выборках.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анохина И.П. Основные биологические механизмы болезней зависимости от психоактивных веществ // Вопросы наркологии. 2017. – № 2–3. С. 15–41.
2. Беспалов А.Ю., Звартау Э.Э. Нейропсихофармакология антагонистов NMDA-рецепторов. СПб.: Невский диалект, 2000. 297 с.
3. Гофман А.Г. Клиническая наркология. 2-е изд. Москва: ООО «Изд. «Медицинское информационное агентство», 2017. 376 с.
4. Кибитов А.О. Клиническая генетика наркологических заболеваний: роль генов системы дофамина // Вопросы наркологии. 2013. № 6. С. 60–80.
5. Кибитов А.О., Анохина И.П. Этиология и патогенез наркологических заболеваний: критическая роль генетических факторов // Вопросы наркологии. 2017. № 2–3. С. 42–85.
6. Кибитов А.О., Бродянский В.М., Рыбакова К.В., Соловьева М.Г., Скурат Е.П., Чупрова Н.А., Николишин А.Е., Крупицкий Е.М. Фармакогенетические маркеры эффективности терапии алкогольной зависимости прегабалином – модулятором систем ГАМК и глутамата // Вопросы наркологии. 2018. № 10–11. С. 101–150.
7. Кибитов А.О., Воскобоева Е.Ю., Бродянский В.М., Чупрова Н.А., Смирнова Е.В. Полиморфизм гена транспортера дофамина (DAT1) у больных алкоголизмом и героиновой наркоманией с отягощенной наследственностью // Вопросы наркологии. 2009. № 3. С. 78–90.
8. Кибитов А.О., Воскобоева Е.Ю., Чупрова Н.А. Полиморфные варианты 444 G/A и -1021 C/T гена дофамин- β -гидроксилазы (DBH) изменяют траекторию развития зависимости от алкоголя // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. Т. 115. № 5. С. 68–75.
9. Кибитов А.О., Чупрова Н.А., Бродянский В.М., Воскобоева Е.Ю. Длительность терапевтической ремиссии у больных с алкогольной зависимостью: роль полиморфизма генов дофаминовой системы и степени семейной отягощенности // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. Т. 115. № 4. С. 51–58.
10. Крупицкий Е.М. Применение фармакологических средств для стабилизации ремиссий и профилактики рецидивов при алкоголизме: зарубежные исследования // Вопросы наркологии. 2003. № 1. С. 51–61.
11. Перегуд Д.И., Панченко Л.Ф., Гуляева Н.В. Дисбаланс нейротрофического фактора мозга (BDNF) как фактор патогенеза алкогольной

- зависимости // Вопросы наркологии. 2016. № 9–10. С. 29–41.
12. Рыбакова К.В., Дубинина Л.А., Рыбакова Т.Г., Киселев А.С., Незнанов Н.Г., Зубова Е.Ю., Крупицкий Е.М. Предикторы длительности ремиссии алкогольной зависимости у больных с различным качеством ремиссии // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2014. № 3. С. 31–37.
 13. Энтин Г.М., Крылов Е.Н. Клиника и терапия алкогольных заболеваний / Под ред А.Г. Гофмана М., 1994. Т. 1. С. 232.
 14. Abrahams S., McFie S., Lacerda M., Patricios J., Suter J., September A.V., Posthumus M. Unravelling the interaction between the DRD2 and DRD4 genes, personality traits and concussion risk // *BMJ Open Sport Exerc Med.* 2019. Vol. 5. N 1. P. 465.
 15. Agam Y., Vangel M., Roffman J.L., Gallagher P.J., Chaponis J., Haddad S., Goff D.C., Greenberg J.L., Wilhelm S., Smoller J.W., Manocha D.S. Dissociable genetic contributions to error processing: a multimodal neuroimaging study // *PLoS One.* 2014. Vol. 9. N 7. P. 784.
 16. Anton R.F., Voronin K.K., Randall P.K., Myrick H., Tiffany A. Naltrexone modification of drinking effects in a subacute treatment and bar-lab paradigm: influence of OPRM1 and dopamine transporter (SLC6A3) genes. // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2012. Vol. 36. N 11. P. 2000–2007.
 17. Arias A.J., Covault J., Feinn R., Pond T., Yang B.Z., Ge W., Oncken C., Kranzler H.R. GABRA2 variant is associated with increased stimulation and 'high' following alcohol administration // *Alcohol.* 2014. Vol. 49. N 1. P. 1–9.
 18. Balestri M., Calati R., Serretti A., De Ronchi D. Genetic modulation of personality traits: a systematic review of the literature // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2014. Vol. 29. N 1. P. 1–15.
 19. Barrie E.S., Weinshenker D., Verma A., Pendergrass S.A., Lange L.A., Ritchie M.D., Wilson J.G., Kuivaniemi H., Tromp G., Carey D.J., Gerhard G.S., Brilliant M.H., Hebring S.J., Cubells J.F., Pinsonneault J.K., Norman G.J., Sadee W. Regulatory polymorphisms in human DBH affect peripheral gene expression and sympathetic activity // *Circ. Res.* 2014. Vol. 115. N 12. P. 1017–1025.
 20. Benzerouk F., Gierski F., Gorwood P., Ramoz N., Stefaniak N., Hübsch B., Kaladjian A., Limosin F. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism and its implication in executive functions in adult offspring of alcohol-dependent probands // *Alcohol.* 2013. Vol. 47. N 4. P. 271–274.
 21. Boyd S.J., Schacht J.P., Prisciandaro J.J., Voronin K., Anton R.F. Alcohol-Induced Stimulation Mediates the Effect of a GABRA2 SNP on Alcohol Self-Administered among Alcohol-Dependent Individuals // *Alcohol Alcohol.* 2016. Vol. 51. N 5. P. 549–554.
 22. Caldú X., Vendrell P., Bartres-Faz D., Clementel, Bargalló N., Jurado M.A., Serra-Grabulosa J.M., Junqué C. Impact of the COMT Val108/158 Met and DAT genotypes on prefrontal function in healthy subjects // *Neuroimage.* 2007. Vol. 37. N 4. P. 1437–1444.
 23. Collo G., Cavalleri L., Spano P. Structural plasticity in mesencephalic dopaminergic neurons produced by drugs of abuse: critical role of BDNF and dopamine // *Front Pharmacol.* 2014. Vol. 5. P. 259.
 24. Della Torre O.H., Paes L.A., Henriques T.B., de Mello M.P., Celeri EHRV., Dalgalarondo P., Guerra-Júnior G., Santos-Júnior A.D. Dopamine D2 receptor gene polymorphisms and externalizing behaviors in children and adolescents // *BMC Med. Genet.* 2018. Vol. 19. N 1. P. 65.
 25. Edenberg H.J., Kranzler H.R. The contribution of genetics to addiction therapy approaches // *Pharmacol. Ther.* 2005. Vol. 108. N 1. P. 86–93.
 26. Egan M.F., Kojima M., Callicott J.H., Goldberg T.E., Kolachana B.S., Bertolino A., Zaitsev E., Gold B., Goldman D., Dean M., Lu B., Weinberger D.R. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function // *Cell.* 2003. Vol. 112. N 2. P. 257–269.
 27. Faraone S.V., Spencer T.J., Madras B.K., Zhang-James Y., Biederman J. Functional effects of dopamine transporter gene genotypes on in vivo dopamine transporter functioning: a meta-analysis // *Mol. Psychiatry.* 2014. Vol. 19. N 8. P. 880–889.
 28. Feinn R., Curtis B., Kranzler H.R. Balancing risk and benefit in heavy drinkers treated with topiramate: implications for personalized care // *J. Clin. Psychiatry.* 2016. Vol. 77. N 3. P. 278–282.
 29. Forero D.A., López-León S., Shin H.D., Park B.L., Kim D.J. Meta-analysis of six genes (BDNF, DRD1, DRD3, DRD4, GRIN2B and MAOA) involved in neuroplasticity and the risk for alcohol dependence // *Drug Alcohol Depend.* 2015. Vol. 149. P. 259–263.
 30. Geisler S., Schöpf C.L., Stanika R., Kalb M., Campiglio M., Repetto D., Traxler L., Missler M., Obermair G.J. Presynaptic $\alpha 2\delta$ -2 Calcium Channel Subunits Regulate Postsynaptic GABA_A Receptor Abundance and Axonal Wiring // *J. Neurosci.* 2019. Vol. 39. N 14. P. 2581–2605.
 31. Gibson G.D., Prasad A.A., Jean-Richard-Dit-Bressel P., Yau J.O.Y., Millan E.Z., Liu Y., Campbell E.J., Lim J., Marchant N.J., Power J.M., Killcross S., Lawrence A.J., McNally G.P. Distinct Nucleus Accumbens Shell Output Pathways Promote versus Prevent Relapse to Alcohol Seeking // *Neuron.* 2018. Vol. 98. N 3. P. 512–520.
 32. Gonda X., Petschner P., Eszlari N., Sutori S., Gal Z., Koncz S., Anderson I.M., Deakin B., Juhasz G., Bagdy G. Effects of Different Stressors Are Modulated by Different Neurobiological Systems: The Role of GABA-A Versus CB1 Receptor Gene Variants in Anxiety and Depression // *Front Cell Neurosci.* 2019. Vol. 13. P. 138.
 33. Gonda X., Sarginson J., Eszlari N., Petschner P., Toth Z.G., Baksa D., Hullam G., Anderson I.M., Deakin J.F.W., Juhasz G., Bagdy G. A new stress sensor and risk factor for suicide: the T allele of the functional genetic variant in the GABRA6 gene // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. N 1. P. 12887.
 34. Haerian B.S. BDNF rs6265 polymorphism and drug addiction: a systematic review and meta-analysis // *Pharmacogenomics.* 2013. Vol. 14. N 16. P. 2055–2065.
 35. Hahn T., Heinze I.S., Dresler T., Plichta M.M., Renner T.J., Markulin F., Jakob P.M., Lesch K.P., Fallgatter A.J. Association between reward-related activation in the ventral striatum and trait reward sensitivity is moderated by dopamine transporter genotype // *Hum Brain Mapp.* 2011. Vol. 32. N 10. P. 1557–1565.
 36. Ivashchenko D.V., Shuvalov S.A., Chuprova N.A., Kibitov A.O. The association of polymorphisms in DAT (40 bp VNTR, c>t 3'utr) and DBH (-1021 c/t) genes with the severe complications of alcohol withdrawal state // *Psychiatric Genetics.* 2015. Vol. 25. N 6. P. 268–269.
 37. Koskela M., Bäck S., Vöikar V., Richie C.T., Domanskyi A., Harvey B.K., Airavaara M. Update of neurotrophic factors in neurobiology of addiction and future directions // *Neurobiol. Dis.* 2017. Vol. 97. P. 189–200.
 38. Kranzler H.R., Armeli S., Wetherill R., Feinn R., Tennen H., Gelernter J., Covault J., Pond T. Self-efficacy mediates the effects of topiramate and GRIK1 genotype on drinking // *Addict. Biol.* 2016. Vol. 21. N 2. P. 450–459.
 39. Kranzler H.R., Gelernter J., Anton R.F., Arias A.J., Herman A., Zhao H., Burian L., Covault J. Association of markers in the 3' region of the GluR5 kainate receptor subunit gene to alcohol dependence // *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2009. Vol. 33. N 5. P. 925–930.
 40. Levran O., Peles E., Randesi M., Correa da Rosa J., Ott J., Rotrosen J., Adelson M., Kreek M.J. Glutamatergic and GABAergic susceptibility loci for heroin and cocaine addiction in subjects of African and European ancestry // *Prog Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2016. Vol. 64. P. 118–123.
 41. Li D., Sulovari A., Cheng C., Zhao H., Kranzler H.R., Gelernter J. Association of gamma-aminobutyric acid A receptor $\alpha 2$ gene (GABRA2) with alcohol use disorder // *Neuropsychopharmacology.* 2014. Vol. 39. N 4. P. 907–918.
 42. Ma H., Chen S.R., Chen H., Li L., Li D.P., Zhou J.J., Pan H.L. $\alpha 2\delta$ -1 Is Essential for Sympathetic Output and NMDA Receptor Activity Potentiated by Angiotensin II in the Hypothalamus // *J. Neurosci.* 2018. Vol. 38. N 28. P. 6388–6398.
 43. Markett S., de Reus M.A., Reuter M., Montag C., Weber B., Schoene-Bake J.C., van den Heuvel M.P. Variation on the dopamine D2 receptor gene (DRD2) is associated with basal ganglia-to-frontal structural connectivity // *Neuroimage.* 2017. Vol. 155. P. 473–479.
 44. Meyers J.L., Nyman E., Loukola A., Rose R.J., Kaprio J., Dick D.M. The association between DRD2/ANKK1 and genetically informed measures of alcohol use and problems // *Addict Biol.* 2013. Vol. 18. N 3. P. 523–536.
 45. Mitaki S., Isomura M., Maniwa K., Yamasaki M., Nagai A., Nabika T., Yamaguchi S. Impact of five SNPs in dopamine-related genes on executive function // *Acta Neurol Scand.* 2013. Vol. 127. N 1. P. 70–76.
 46. Nees F., Witt S.H., Dinu-Biringer R., Lourdasamy A., Tzschoppe J., Vollstädt-Klein S., Millenet S., Bach C., Poustka L., Banaschewski T., Barker G.J., Bokde A.L., Bromberg U., Büchel C., Conrod P.J., Frank J., Frouin V., Gallinat J., Garavan H., Gowland P., Heinz A., Ittermann B., Mann K., Martinot J.L., Paus T., Pausova Z., Robbins T.W., Smolka M.N., Rietschel M., Schumann G., Flor H. BDNF Val66Met and reward-related brain function in adolescents: role for early alcohol consumption // *Alcohol.* 2015. Vol. 49. N 2. P. 103–110.
 47. Peciña M., Martínez-Jauand M., Love T., Heffernan J., Montoya P., Hodgkinson C., Stohler C.S., Goldman D., Zubieta J.K. Valence-specific effects of BDNF Val66Met polymorphism on dopaminergic stress and reward processing in humans // *J. Neurosci.* 2014. Vol. 34. N 17. P. 5874–5881.
 48. Pitts E.G., Taylor J.R., Gourley S.L. Prefrontal cortical BDNF: A regulatory key in cocaine- and food-reinforced behaviors // *Neurobiol. Dis.* 2016. Vol. 91. P. 326–335.
 49. Richter A., Barman A., Wüstenberg T., Soch J., Schanze D., Deibele A., Behnisch G., Assmann A., Klein M., Zenker M., Seidenbecher C., Schott B.H. Behavioral and Neural Manifestations of Reward Memory in Carriers of Low-Expressing versus High-Expressing Genetic Variants of the Dopamine D2 Receptor // *Front Psychol.* 2017. Vol. 8. P. 654.

50. Sahni S., Tickoo M., Gupta R., Vaswani M., Ambekar A., Grover T., Sharma A. Association of serotonin and GABA pathway gene polymorphisms with alcohol dependence: A preliminary study // *Asian J. Psychiatr.* 2019. Vol. 39. P. 169–173.
51. Schumann G., Johann M., Frank J., Preuss U., Dahmen N., Laucht M., Rietschel M., Rujescu D., Lourdusamy A., Clarke T.K., Krause K., Dyer A., Depner M., Wellek S., Treutlein J., Szegedi A., Giegling I., Cichon S., Blomeyer D., Heinz A., Heath S., Lathrop M., Wodar Z.N., Soyka M., Spanagel R., Mann K. Systematic analysis of glutamatergic neurotransmission genes in alcohol dependence and adolescent risky drinking behavior // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2008. Vol. 65. N 7. P. 826–838.
52. Scotti-Muzzi E., Chile T., Moreno R., Pastorello B.F., da Costa Leite C., Henning A., Otaduy M.C.G., Vallada H., Soeiro-de-Souza M.G. ACC Glu/GABA ratio is decreased in euthymic bipolar disorder I patients: possible in vivo neurometabolite explanation for mood stabilization // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2020. Vol. 10. P. 1096–1100.
53. Song M., Martinowich K., Lee F.S. BDNF at the synapse: why location matters // *Mol. Psychiatry.* 2017. Vol. 22. N 10. P. 1370–1375.
54. Trucco E.M., Villafuerte S., Burmeister M., Zucker R.A. Beyond risk: Prospective effects of GABA Receptor Subunit Alpha-2 (GABRA2) × Positive Peer Involvement on adolescent behavior // *Dev. Psychopathol.* 2017. Vol. 29. N 3. P. 711–724.
55. Trucco E.M., Villafuerte S., Hussong A., Burmeister M., Zucker R.A. Biological underpinnings of an internalizing pathway to alcohol, cigarette, and marijuana use // *J. Abnorm. Psychol.* 2018. Vol. 127. N 1. P. 79–91.
56. van der Zwaluw C.S., Engels R.C., Buitelaar J., Verkes R.J., Franke B., Scholte R.H. Polymorphisms in the dopamine transporter gene (SLC6A3/DAT1) and alcohol dependence in humans: a systematic review // *Pharmacogenomics.* 2009. Vol. 10. N 5. P. 853–866.
57. Villafuerte S., Heitzeg M.M., Foley S., Yau W.Y., Majcenko K., Zubieta J.K., Zucker R.A., Burmeister M. Impulsiveness and insula activation during reward anticipation are associated with genetic variants in GABRA2 in a family sample enriched for alcoholism // *Mol. Psychiatry.* 2012. Vol. 17. N 5. P. 511–519.
58. Weber H., Scholz C.J., Domschke K., Baumann C., Klauke B., Jacob C.P., Maier W., Fritze J., Bandelow B., Zwanzger P.M., Lang T., Fehm L., Ströhle A., Hamm A., Gerlach A.L., Alpers G.W., Kircher T., Wittchen H.U., Arolt V., Pauli P., Deckert J., Reif A. Gender differences in associations of glutamate decarboxylase 1 gene (GAD1) variants with panic disorder // *PLoS One.* 2012. Vol. 7. N 5. P. 37651.
59. World Health Organization 2011. Global status report on alcohol and health. WHO Press, World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland, 2011/
60. Wu W., Zhu Y.S., Li S.B. Polymorphisms in the glutamate decarboxylase 1 gene associated with heroin dependence // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2012. Vol. 422. N 1. P. 91–96.
61. Yang B.Z., Arias A.J., Feinn R., Krystal J.H., Gelemtner J., Petrakis I.L. GRIK1 and GABRA2 Variants Have Distinct Effects on the Dose-Related Subjective Response to Intravenous Alcohol in Healthy Social Drinkers // *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2017. Vol. 41. N 12. P. 2025–2032.
62. Zhao M., Chen L., Yang J., Han D., Fang D., Qiu X., Yang X., Qiao Z., Ma J., Wang L., Jiang S., Song X., Zhou J., Zhang J., Chen M., Qi D., Yang Y., Pan H. BDNF Val66Met polymorphism, life stress and depression: A meta-analysis of gene-environment interaction // *J. Affect. Dis.* 2018. Vol. 227. P. 226–235.
63. Zhou J.J., Li D.P., Chen S.R., Luo Y., Pan H.L. The $\alpha 2\delta$ -1-NMDA receptor coupling is essential for corticostriatal long-term potentiation and is involved in learning and memory // *J. Biol. Chem.* 2018. Vol. 293. N 50. P. 19354–19364.
64. Zintzaras E. Gamma-aminobutyric acid A receptor, α -2 (GABRA2) variants as individual markers for alcoholism: a meta-analysis // *Psychiatr. Genet.* 2012. Vol. 22. N 4. P. 189–196.

СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ И АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ С АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ И ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ СИСТЕМ ГАМК-ГЛУТАМАТА И ДОФАМИНА

**А.О. Кибитов, К.В. Рыбакова, М.Г. Соловьева, Е.П. Скурат, Н.А. Чупрова,
Т.В. Меркулова, Е.М. Крупицкий**

Цель исследования: выявить возможные ассоциации полиморфизма генов нейромедиаторных систем с социо-демографическими, анамнестическими и клиническими характеристиками пациентов с алкогольной зависимостью.

В исследовании приняли участие 100 амбулаторных пациентов с алкогольной зависимостью (АЗ), 17% – женщины, средний возраст – 44,46±8,1 лет. Генотипирование ДНК пациентов проведено по 30 полиморфным локусам 19 генов в составе генетической панели исследования (гены систем дофамина, эндогенной опиоидной системы, ГАМК и глутамата, BDNF, а также ген $\delta 2\delta$ субъединицы потенциал-зависимого кальциевого канала).

Показано, что полиморфизмы генов системы дофамина ассоциированы с разным уровнем социальной адаптации (образование, трудовой статус), которая в определённой мере отражает мотивационные черты пациентов, с клинико-динамическими проявлениями АЗ (ранний возраст начала заболевания, псевдозапойный тип течения) и с семейной отягощённостью по наркологическим заболеваниям (при некотором эффекте гена нейро-

трофического фактора мозга), что подтверждает значение нарушений ДА нейромедиации в системе награды мозга как базового механизма формирования АЗ и важнейшего модулятора преморбидных личностных черт. Полученные результаты также согласуются с гипотезой о существовании разных подтипов алкогольной зависимости, которые различаются в зависимости от их генетического фона. Полиморфизмы генов системы ГАМК и глутамата связаны с прогрессивностью АЗ после ее формирования и, вероятно, обеспечивают специфический эффект в рамках механизма патогенеза АЗ, с учетом важнейшей роли этой нейромедиаторной системы в механизмах фармакологического действия алкоголя на ЦНС. Факт значительной ассоциации полиморфизма системы потенциал-зависимых кальциевых каналов, важной системы регулирования функционирования нейронов, с возрастом пациентов и более ранним началом АЗ нуждается в дополнительном изучении.

Ключевые слова: алкогольная зависимость, генетика, полиморфизм генов, дофамин, ГАМК, глутамат, потенциал-зависимые кальциевые каналы.

SOCIO-DEMOGRAPHIC AND CASE HISTORY CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH ALCOHOL ADDICTION AND GENE POLYMORPHISM IN GABA-GLUTAMATE AND DOPAMINE SYSTEMS

A.O. Kibitov, K.V. Rybakova, M.G. Solovyova, E.P. Skurat, N.A. Chuprova, T.V. Merkulova, E.M. Krupitsky

Goal: Identification of possible associations between gene polymorphism in neurotransmitter systems and socio-demographic, history and clinical characteristics of patients with alcohol addiction.

Material and method: 100 outpatients with alcohol addiction (17% females; mean age: 44.46±8.1 years). Genotyping involved 30 polymorphic loci in 19 genes in a genetic test panel (dopamine, endogenous opioids, GABA and glutamate, BDNF, as well as the $\delta 2\delta$ gene of the voltage-gated calcium channels subunit).

Results: Gene polymorphism in the dopamine system happen to be associated with different levels of social adjustment (education, employment), which to a certain degree reflects motivation features of patients with clinical and dynamic characteristics of alcohol addiction (early onset, regular heavy drinking), and with family history of addiction (with involvement of BDNF-

effect), which supports the role of impaired dopamine neuromediation in the brain reward system as a basic mechanism of alcohol addiction formation and the key modulator of premorbid personality features. The findings also support the hypothesis about several subtypes of alcohol addiction, which differ in their genetic background. The GABA and glutamate gene polymorphism seem to associate with progression of alcohol addiction after the onset of disorder and probably provide specific effects in its pathogenetic mechanism, given the important role of neurotransmitters in the pharmacological effects of alcohol on CNS. However, the findings concerning association between gene polymorphism in the voltage-gated calcium channels system and an earlier onset of alcohol addiction need further investigation.

Key words: alcohol addiction, genetics, gene polymorphism, dopamine, GABA, glutamate, voltage-gated calcium channels.

Кибитов Александр Олегович – доктор медицинских наук, руководитель лаборатории молекулярной генетики ННЦ наркологии, филиала «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России; e-mail: druggen@mail.ru

Рыбакова Ксения Валерьевна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения лечения алкоголизма Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М.Бехтерева.

Соловьева Мария Геннадьевна – научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики ННЦ наркологии, филиала «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» Минздрава России

Чупрова Наталья Александровна – научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики ННЦ наркологии, филиала «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» Минздрава России

Скурат Евгения Петровна – специалист по биостатистике Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М.Бехтерева, аспирант математико-механического факультета СПбГУ

Меркулова Тамара Викторовна – лаборант-исследователь лаборатории молекулярной генетики ННЦ наркологии, филиала «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» Минздрава России

Крупницкий Евгений Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, зам. директора по научной работе, руководитель отдела наркологии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева. Руководитель лаборатории клинической фармакологии аддикций Института фармакологии им. А.В.Вальдмана Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П.Павлова

ВАРИАНТЫ НАРУШЕНИЙ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С АФФЕКТИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ: АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ

Л.М. Василенко, Л.Н. Горобец, В.С. Буланов, А.В. Литвинов

*Московский научно-исследовательский институт психиатрии –
филиал ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России*

Особенности питания в целом, а также отклонения пищевого поведения (ПП) являются важными аспектами формирования клинической картины ожирения и других метаболических нарушений у больных с психическими заболеваниями. Достаточно распространены разнообразные нарушения аппетита и ПП в рамках побочных эффектов (ПЭ) психофармакотерапии (ПФТ).

Связь нарушений аппетита и массы тела (МТ) с приемом ПФТ отмечалась еще в середине прошлого века [1, 10]. В настоящее время широкое использование в психиатрической практике психотропных средств, включая антидепрессанты, актуализировало изучение различных аспектов нейроэндокринных дисфункций (НЭД) [7, 12, 13, 28, 33]. Учитывая важность данной проблемы и сложности ее решения, в последние годы психиатры обращают внимание на нарушения пищевого поведения (НПП) у психически больных все чаще [3, 12, 25, 29].

Пищевое поведение определяется как целостное отношение к пище и ее приему. Стереотип питания, установки и формы поведения связаны с процессом принятия пищи и индивидуальны для каждого человека, как в обычных условиях, так и в ситуации стресса. ПП направлено на удовлетворение не только биологических, но и психосоциальных потребностей человека. Различают гармоничное или адекватное и отклоняющееся или девиантное ПП.

НПП представляют собой гетерогенную группу состояний, часть из которых протекает в рамках психических расстройств, таких как депрессивные, тревожные, обсессивно-фобические, невротические и расстройства шизофренического спектра. Другая часть НПП рассматривается рядом авторов как варианты патологической пищевой зависимости в широком диапазоне: от нервной булимии до нервной анорексии [2, 8, 9, 23, 35]. НПП у психически больных играют ведущую роль в формировании избыточной МТ, приводят к нарушению обмена веществ в организме

и формированию ожирения, с которым ассоциируют тяжелые соматические заболевания [7, 11, 20, 25].

В ряде работ [5, 18] приводятся данные о стабильных, нарастающих по выраженности нарушениях аппетита (НА) и ПП у больных с аффективными расстройствами и повышенной МТ, которые характеризуются беспорядочным питанием, перееданием в течение дня и синдромом ночного приема пищи. В других исследованиях высказываются предположения о вероятной взаимосвязи НПП, ожирения и психических нарушений депрессивного, тревожно-фобического, обсессивно-компульсивного спектра, учитывая общность патогенетических механизмов их развития. По мнению авторов, нарастание аппетита и НПП, приводящие к избыточной МТ и ожирению, происходят в рамках самого психического заболевания и тесно с ним связаны [16, 22, 26, 29, 31, 36, 37].

Современные взгляды на патогенетические аспекты взаимосвязи депрессивных и соматических расстройств, включая нейроэндокринные, отражены в ряде исследований [13, 14, 24, 34]. Авторами приводятся данные о комплексной оценке негативного влияния депрессии на метаболические процессы в организме, на образ жизни и привычное ПП пациентов, которые приводят к ожирению и тяжелой соматической патологии.

Описаны нейроэндокринные полиморфные дисфункции, включающие усиление аппетита, прибавку МТ, повышенные показатели глюкозы и липидов в крови, которые отмечались у психически больных еще до начала психотропной терапии [19, 30, 32]. Данные нарушения авторы связывают с дисфункцией центральных регуляторных механизмов диэнцефальной области, которые являются факторами «почвы» или влияния самого психического заболевания на нейроэндокринную систему. В состоянии хронического стресса и депрессии из-за дисбаланса в кортико-лимбической системе ослаблен либо отсутствует сигнал обратной связи для торможения гипо-

таламо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси. ГГН-ось длительный период времени остается расторможенной и, как следствие, продолжается стимуляция выработки глюкокортикоидов (ГК). Точка зрения о дисфункции ГГН-оси, в частности, гиперкортизолемиа при депрессии считается общепринятой [13]. В свою очередь, ГК – это ключевое патогенетическое звено в формировании морбидного (абдоминального) ожирения. ГК стимулируют отложение висцеральной жировой ткани и усиление аппетита [13, 17, 21].

Эти исследования явились базовыми для использования в лечении депрессии антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, которые регулируют обмен ряда нейромедиаторов, способствуют уменьшению аппетита, нормализации пищевого поведения, улучшению метаболических процессов в организме, снижению МТ.

Ряд научных исследований посвящены различным аспектам собственно типологии НПП. В них рассматривались эпидемиологические особенности и клинические проявления типов НПП, а также их негативное влияние на метаболизм и МТ пациентов с депрессивными и невротическими расстройствами [4, 9, 12, 15, 27, 38]. Следует отметить, что исследования, касающиеся систематизации и детального анализа НПП у больных с аффективными расстройствами, весьма малочисленны, в связи с чем дальнейшее изучение различных аспектов НПП у психически больных является своевременным и целесообразным.

Актуальность данного исследования продиктована высокой частотой встречаемости у больных с аффективными нарушениями повышенной МТ, метаболических дисфункций, различных вариантов нарушений аппетита и пищевого поведения, а также неоднозначностью данных о взаимосвязи указанных параметров.

Цель исследования – изучить клинические особенности нарушений пищевого поведения и их взаимосвязь с антропометрическими и метаболическими параметрами у больных с аффективными расстройствами.

Материал, методы и дизайн исследования

Выборку составили 46 больных (14 муж. и 32 жен.) с расстройствами аффективного спектра в возрасте от 19 до 55 лет (средний возраст – $36,5 \pm 10,3$ года), средняя длительность заболевания – $5,7 \pm 2,8$ лет, проходивших стационарное лечение в клиниках и амбулаторное лечение в отделении психонейроэндокринологии МНИИП – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России. Общими критериями включения в исследование были: возраст от 18 до 55 лет, наличие аффективного расстройства, в соответствии с критериями МКБ-10 (F31, F32, F33, F41.2), терапия антидепрессантами: мirtазапином 30–45 мг/сут ($n=16$); сертралином 100 мг/сут ($n=12$); циталопрамом 49 мг/сут ($n=10$); пароксетином 40 мг/сут ($n=8$). Критериями исключения являлись: органические заболевания ЦНС, эндокринные забо-

левания, тяжелая соматическая патология, гинекологические заболевания, беременность и лактация.

От всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено ЛЭК МНИИП – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России (протокол №24/3 от 2018 г.).

Основными методами исследования являлись: анамнестический, клинико-психопатологический, психометрический (тестирование пищевого поведения с помощью Голландского опросника по выявлению патологических типов пищевого поведения DEBQ (Dutch Eating Behavior Questionnaire, 1986) и оценка выраженности аппетита по 4-х бальной шкале, антропометрический (рост, масса тела, индекс массы тела – ИМТ), биохимический и клинико-статистический. Определение уровней глюкозы и холестерина в сыворотке крови проводилось утром, натощак на биохимическом анализаторе Sapphire 400 Premium с помощью метода Glucose end Cholesterol Oxidase (RX Series) для RANDOX.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью компьютерной статистической программы «Statistica» (версия 7.0) с вычислением средних значений (М) и ошибки среднего ($\pm SE$). Для сравнения показателей применялись непараметрические статистические методы: для сравнения двух зависимых переменных – критерий Вилкоксона, для оценки взаимосвязи между переменными использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r), анализ межгрупповых различий – с помощью теста Манна-Уитни. Различия считались достоверными при погрешности $p < 0,01$.

Для проведения сравнительного анализа исследуемых показателей пациенты были распределены на группы: I группа – 24 пациента (52%) с повышенной МТ (ИМТ > 25), из них 12 – с ожирением, 12 – с избыточной МТ, II группа – 22 пациента (48%) с нормальной МТ (ИМТ < 25).

Дизайн исследования – открытое, сравнительное, нерандомизированное. Исследование пациентов проводилось однократно перед началом терапии.

Результаты и обсуждение

Результаты анализа частоты встречаемости повышения МТ у больных с различной аффективной патологией в общей выборке представлены в табл. 1.

Таблица 1

Распределение больных с аффективными расстройствами в зависимости от величины ИМТ

Диагноз	ИМТ > 25	ИМТ < 25	Всего
Рекуррентная депрессия	12 (26%)	12 (26%)	24 (52%)
Депрессивный эпизод	8 (17%)	4 (9%)	12 (26%)
Биполярное аффективное расстройство (БАР)	6 (13%)	-	6 (13%)
Другие расстройства настроения	-	4 (9%)	4 (9%)

Как видно из табл. 1, у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством одинаково часто встречалась повышенная (ИМТ>25) и нормальная МТ (ИМТ<25); у больных с депрессивным эпизодом преобладали лица с нормальной МТ, а все больные с биполярным аффективным расстройством имели повышенную МТ.

Изучив клиническую картину ПП у больных с аффективными расстройствами общей выборки, нами было условно выделено два аспекта проблемы. Первый, ментальный, включал мысли, эмоции и переживания, связанные с приемом пищи, состояние аппетита, отношение пациента к пище и процессу питания, патологическое влечение к отдельным пищевым продуктам, зависимость от пищи, диетические предпочтения. Второй – поведение, связанное с приемом пищи, суточный объем и состав потребляемой пищи, выбор блюд и продуктов, суточный режим и ритм питания, условия и привычки приема пищи.

Характерными признаками для всех пациентов с повышенной МТ (ИМТ>25) и одной трети для лиц с нормальной МТ (ИМТ<25) были разнообразные варианты нарушения аппетита и степени его выраженности в течение суток: равномерно и постоянно повышенный фон аппетита разной степени выраженности (50%), волнообразные суточные колебания аппетита с перепадами от нормального (часто в утренние часы) к повышенному во второй половине дня (33%), резкое нарастание аппетита в вечернее время суток (27%) и резкое повышение в ночное (3%). Чувство голода, присутствующее постоянно или периодически в течение короткого времени после еды (30%), приступы голода в ночное время (5%), слабо выраженное чувство насыщения после приема пищи (15%). Отношение к пище со стороны больных с повышенной МТ можно было охарактеризовать как сверхценное и избирательное. В системе ценностей указанных пациентов особое значение придавалось проблемам питания. Этот процесс сопровождался обилием мыслей, переживаний, представлений, образов на данную тему. Больными уделялось большое внимание и посвящалось много времени выбору и приобретению продуктов. Это можно оценить как определенный приятный ежедневный ритуал, сопровождаемый получением удовольствия и комфорта. Предпочтительными для пациентов были хлебобулочные изделия и сладкая выпечка, копченые мясные продукты, колбасы. У больных присутствовало ощущение психического покоя и комфорта на фоне большого запаса любимых продуктов, заполненного холодильника. У значительного числа пациентов (65%) было отмечено патологическое влечение к сладостям. Большинству обследуемых (85%) была присуща привычная мыслительная продукция на тему питания. По словам больных, процесс приема пищи приносил им удовольствие, снижал психическое напряжение, редуцировал тревогу.

Пищевое поведение указанных больных включало следующие отклонения: увеличение суточного объема пищи, выбор калорийных продуктов, регулярное перекусывание между приемами пищи в течение дня блюдами из ассортимента быстрого питания – бутерброды, булочки, гамбургеры, печенье, сладости. Отмечалось полное отсутствие в рационе либо минимальное потребление пациентами сырых овощей, фруктов. Типичными для больных являлись поздний завтрак или его отсутствие, связанные со сниженным аппетитом по утрам; основные приемы пищи во второй половине дня, регулярные повторные перекусывания в вечернее время или второй полный ужин, ночной прием пищи.

Результаты сравнительного анализа основных клинко-демографических показателей в выделенных группах представлены в табл. 2.

Таблица 2

Основные клинко-демографические показатели в группах больных с аффективными расстройствами

ИМТ	Показатели			
	Средний возраст (лет)	Женщины	Мужчины	Длительность заболевания (лет)
I группа (n=24)	39,0±6,2	16 (67%)	8 (33%)	7,2±3,6*
II группа (n=22)	35,5±9,2	16 (73%)	6 (27%)	4,0±2,2

Примечания: * – $p=0,004$.

Из табл. 2 видно, что средние значения возраста больных в подгруппах не имели статистически значимых различий. Вместе с тем, у лиц с ожирением, которые вошли в группу больных с повышенной МТ, средний возраст составил 50 лет. Женщин с повышенной (ИМТ>25) и нормальной МТ (ИМТ<25) в выборке было равное количество. Примечательно, что женщины с ожирением (ИМТ<30) составили 20% женской выборки, а мужчины с ожирением (ИМТ<30) составили половину случаев мужской выборки. К особенностям полового диморфизма можно отнести и то, что число мужчин с ожирением превышало в 2 раза число женщин в своих подгруппах.

Следует обратить внимание, что длительность заболевания у лиц с повышенной МТ (ожирение, избыточная МТ) в 2 раза превышает таковую у пациентов с нормальной МТ (ИМТ>25). В связи с этим можно предположить, что длительно протекающее аффективное расстройство может оказывать негативное влияние на метаболические процессы в организме и способствовать развитию избыточной МТ и ожирения, что сопоставимо с данными научной литературы [5, 31, 32]. В то же время, в формировании ожирения нельзя исключить и фармакогенный фактор, так как все обследованные пациенты до включения в исследование принимали антидепрессивную терапию [12, 21, 26].

Изучение характера питания выявило у пациентов I группы различные варианты нарушения аппетита: постоянное, приступообразное или волнообразное повышение аппетита в течение суток, отсутствие чувства насыщения после еды, ощущение преходящего голода в течение дня, приступы голода на фоне регулярного приема пищи.

У 20 из 24 пациентов (83,3%) с повышенной МТ было зарегистрировано стойкое и постоянное повышение аппетита (рисунок). По частоте показателей усиления аппетита больные с ожирением и избыточной МТ не различались. В 16,7% случаев на фоне нормального аппетита возникали редкие и кратковременные эпизоды усиления аппетита, которые не оказывали существенного влияния на характер питания пациентов. В группе лиц с нормальной МТ (ИМТ<25) постоянное или частое повышение аппетита зафиксировано в 8 из 22 случаев (35%).

Интересен факт, что у части обследованных пациентов показатели «нормальный аппетит» и «нормальное пищевое поведение» не совпадали. 46% больных с нормальными параметрами МТ имели нормальный, или незначительно повышенный аппетит, а при тестировании ПП демонстрировали нарушения пищевого поведения преимущественно ограничительного типа.

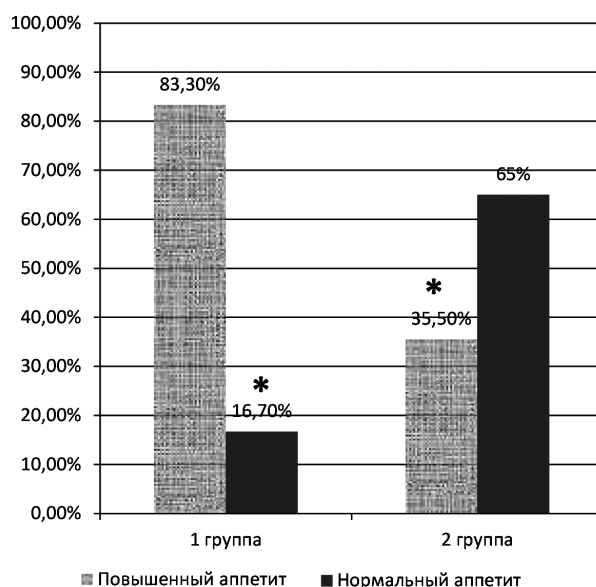
Анализ частоты встречаемости различных типов НПП у обследованных больных в зависимости от возраста представлен в табл. 3.

Из табл. 3 видно, что средний возраст у пациентов с ЭКСНПП значимо ($p<0,0005$) превышал показатели в группах с другими типами НПП. Возрастная разница групп с ЭКСНПП и ЭМЦНПП составила 14 лет. Наши данные сопоставимы с результатами, полученными в исследовании Т.Г.Вознесенской [6], в котором было показано, что больные с ЭКСНПП гораздо старше по возрасту (50 лет и выше) по сравнению с другими типами НПП. Можно предположить, что у более возрастных больных в формировании пищевого поведения преобладающую роль играют внешние пищевые стимулы, а не эмоциональные переживания и забота о внешнем виде.

Анализ частоты встречаемости типов НПП в исследованных группах показал, что среди больных с повышенной МТ (избыточная МТ и ожирение) по числу случаев преобладает эмоциональный тип НПП (50%). У лиц с нормальными значениями МТ доминирует ограничительный тип НПП (46%).

Из табл. 4 видно, что частота встречаемости экстернального типа НПП (ЭКСНПП) и эмоционального НПП (ЭМНПП) у лиц с повышенной МТ была значимо ($p<0,01$) выше, а ограничительного – значимо ($p<0,01$) ниже по сравнению с больными, имеющими нормальные параметры МТ. Нормальный тип пищевого поведения у больных I группы не наблюдался.

Данные о степени выраженности НПП у обследованных пациентов приведены в табл. 5.



Частота встречаемости нарушений аппетита у обследованных больных

Примечания: * – $p<0,01$.

Таблица 3

Распределение типов НПП у больных аффективными расстройствами в зависимости от возраста

Тип НПП	ЭКСНПП	ЭМЦНПП	ОГРНПП	НОРМПП
Возраст (лет)	44±8,5*	31±9,3	36±7,0	38±10,2

Примечания: НПП – нарушение пищевого поведения; ЭКСНПП – экстернальный тип НПП; ЭМЦНПП – эмоциональный тип НПП; ОГРНПП – ограничительный тип НПП; НОРМПП – нормальный тип пищевого поведения, * – $p<0,0005$

Таблица 4

Распределение типов НПП у обследованных больных

Тип НПП	Величина МТ	
	I группа n=24	II группа n=22
Экстернальный	8 (33,5%)*	2 (9%)
Эмоциональный	12 (50%)*, **	2(9%)
Ограничительный	4(16,5%)	10 (46,5%)*, **
Нормальное ПП	-	8 (36,5%)

Примечания: НПП – нарушения пищевого поведения, * – $p<0,01$ – внутривнутригрупповые различия, ** – $p<0,01$ – межгрупповые различия.

Таблица 5

Средние значения степени выраженности типов НПП у больных с аффективными расстройствами

Группы	Средние значения степени выраженности ЭКС, ЭМЦ и ОГР		
	ЭКС*	ЭМЦ**	ОГР***
I группа (n=24)	3,0±0,85	2,1±1,1	2,4±0,8
II группа (n=22)	2,4±1,1	1,7±0,9	2,5±1,6

Примечания: Нормальные значения типов НПП: ЭКС* – экстернальный тип ПП – до 2,7; ЭМЦ** – эмоциональный тип ПП – до 1,8; ОГР*** – ограничительный тип ПП – до 2,4.

Из данных табл. 5 видно, что средние значения величин ЭКС и ЭМЦ НПП превышают верхнюю границу нормы у больных с повышенной МТ. Незначительное превышение верхней границы нормы ОГР НПП выявлено у больных с нормальными значениями МТ. При сравнении межгрупповых показателей значимых различий не обнаружено.

При изучении клинических характеристик НПП у пациентов выявлено, что экстернальный тип НПП имел ряд отличительных признаков. Особенности в эмоционально-волевой сфере определялись устойчивой зависимостью аппетита и пищевого поведения от внешних гастрономических стимулов: продуктовые прилавки, витрины магазинов, кафе, кондитерские, места быстрого питания, пищевая реклама, продукты в холодильнике, накрытый стол, люди, принимающие пищу. Больные испытывали непреодолимое влечение к визуально доступным любимым продуктам и неудержимое стремление купить и употребить данный продукт или блюдо. Отличительные признаки в поведенческой сфере включали реализацию патологического влечения к пище путем регулярных или частых приемов пищи в местах общепита, закусочных, кафе быстрого питания, «перекусов» на ходу, на улице и дома, едой «за компанию» при отсутствии чувства голода с потреблением высококалорийных продуктов. Характер питания у больных с экстернальным НПП можно рассматривать как импульсивно-компульсивный. Фон настроения большинства пациентов (70%) мало зависел от реализации пищевых стимулов и соответствовал состоянию основного заболевания. Незначительное снижение настроения отмечали 30% больных при вынужденном воздержании от приема пищи.

Особенностью эмоциогенного типа НПП у обследованных пациентов являлась тесная связь аппетита с состоянием аффективной сферы. Повышение аппетита и переедание наблюдалось у больных на фоне ярко выраженных переживаний негативного спектра, которые сопровождалась чувствами раздражения, разочарования, обиды, тоски, волнения, тревоги, страха и пр. Большинство обследованных отмечали, что потребление пищи в эти периоды происходило спонтанно в процессе эмоционально окрашенной ментальной переработки значимых психотравмирующих событий, содержащей множество навязчивых мыслей, суждений, фиксации на психотравме. По выражению самих пациентов, они буквально «заедали» психотравмирующие переживания. Больные воспринимали и рассматривали пищу как дополнительный положительный психофизиологический фактор поддержки, защиты, снижающий психоэмоциональное напряжение, как средство повышения психического комфорта. В группе больных с эмоциогенным типом НПП фон настроения отличался выраженной лабильностью с перепадами в течение дня от нормального к сниженному и

наоборот. Его колебания часто зависели от внешних негативных психотравмирующих воздействий.

Отличительными особенностями типологии пищевого поведения пациентов с нормальными значениями МТ являлись: небольшой процент числа пациентов (35%) с нормальными параметрами трех типов пищевого поведения, а также наибольшая частота встречаемости случаев ограничительного типа НПП (46,5%) по сравнению с больными, имеющими повышенную МТ (16,5%).

Ограничительный тип НПП у обследованных нами пациентов с аффективными расстройствами II группы имел ряд клинко-динамических особенностей и характеризовался индивидуальной периодичностью и значительной активностью идеаторной сферы. Большинство больных имело устойчивые мысли о правильном питании, полезных видах пищи, необходимости поддержания постоянной строгой диеты, режима питания, фиксацию на выборе низкокалорийных продуктов и блюд, принятие решения о выполнении диетических ограничений. Их пищевое поведение определялось волевыми усилиями, включающими строгое соблюдение диеты и режима приема пищи, регулярные разгрузочные дни, полный отказ от «вредных», высококалорийных продуктов, самоконтроль и ведение пищевого дневника. В периоды диетического рациона питания пациенты были несколько напряжены, собраны, сосредоточены и фиксированы на теме приема пищи. Фон настроения у большинства пациентов был снижен и соответствовал их основному заболеванию. У 6 пациентов отмечались периоды колебания настроения в сторону гипертимности на фоне успехов в соблюдении диеты. У больных с ограничительным типом НПП выявлялись 2 типа течения НПП: двухфазный и однофазный. Двухфазный тип был зарегистрирован в 33% случаев. У таких пациентов фаза диетического воздержания сменялась периодом (фазой) бесконтрольного переедания, доходившего до степени обжорства (2% случаев). Больные были неразборчивы в еде, потребляли много сладкой и жирной пищи, часто переедали на ночь. Фазы переедания у большинства пациентов наблюдались регулярно, но с различными промежутками времени. В этих случаях у многих больных прослеживалась прямая зависимость между степенью диетического ограничения и скоростью наступления фазы бесконтрольного переедания. Чем более жестко соблюдалась фаза воздержания в диете накануне, тем быстрее наступала фаза переедания. Указанные колебания пищевого поведения пациентов сопровождалась негативными мыслями о себе, своем неправильном пищевом поведении, чувством вины, обиды, разочарования, колебаниями эмоционального фона, усугублением депрессивной симптоматики.

Однофазное течение ограничительного типа НПП наблюдалось у большинства больных с аффективными расстройствами (67%). У пациентов отме-

Средние значения уровней холестерина и глюкозы у обследованных больных с разными типами НПП

Показатели	Типы НПП					
	ЭКС		ЭМЦ		ОРГ	
	I группа	II группа	I группа	II группа	I группа	II группа
Общий холестерин (ммоль/л)	5,6±1,4	6,0±0,7	5,6±1,2	5,5±0,8	5,8±1,1	5,3±1,9
Глюкоза (ммоль/л)	5,1±0,5	4,8±1,05	5,4±0,7	4,7±1,3	5,5±0,7	5,0±0,6

Примечания: НПП – нарушения пищевого поведения; ЭКС – экстернальный тип; ЭМЦ – эмоциогенный тип; ОРГ – ограничительный тип; $p \leq 0,005$.

чались регулярное соблюдение режима питания и низкокалорийной диеты, разумное самоограничение и самоконтроль. Наблюдавшиеся периоды расширения диеты с включением в меню высококалорийных блюд у данных пациентов были короткими по времени и стертыми по степени выраженности. Эпизоды переедания отмечались очень редко.

Результаты биохимических исследований у обследованных пациентов приведены в табл. 6.

Исходя из данных, представленных в табл. 6, видно, что у пациентов, имеющих экстернальный и эмоциогенный типы НПП как с повышенной, так и с нормальной МТ, средние значения уровня холестерина находились на верхней границе нормы. Уровень глюкозы располагался в среднем диапазоне нормативных значений. У больных, имеющих ограничительный тип НПП и повышенную МТ, уровень холестерина и глюкозы также были в пределах нормативных значений. Однако средние значения исследуемых показателей у больных с ограничительным НПП были выше, чем у лиц с нормальными параметрами пищевого поведения, но не достигали статистической значимости.

У пациентов без отклонений ПП с повышенной МТ средние значения уровней холестерина и глюкозы находились на верхней границе нормы ($5,7 \pm 1,05$ ммоль/л и $5,5 \pm 0,9$ ммоль/л соответственно), а в 30% случаях – незначительно превышали референсные показатели.

У больных с нормальными параметрами типов ПП и нормальной МТ ($ИМТ < 25$) уровни всех исследуемых биохимических показателей оказались в срединном диапазоне нормальных значений ($4,7 \pm 0,6$ ммоль/л и $4,8 \pm 0,15$ ммоль/л соответственно). Особенностью пациентов с нормальным диапазоном МТ и нормальными параметрами ПП являлось самое низкое по сравнению с пациентами с НПП содер-

жание в крови холестерина и глюкозы. Можно предположить, что отсутствие повышенных уровней метаболических показателей у обследованных больных связано с малочисленностью выборки и критериями исключения (отсутствие больных с коморбидной сомато-эндокринной патологией).

Заключение

На основании проведенного исследования можно сделать вывод о том, что для больных аффективными расстройствами с повышенной и нормальной МТ характерны различные типы НПП, среди которых у больных с повышенной МТ ($ИМТ > 25$) преобладает эмоциогенный тип НПП, а у больных с нормальной МТ ($ИМТ < 25$) – ограничительный тип НПП. Кроме того, средний возраст у пациентов с экстернальным типом НПП значимо ($p < 0,0005$) превышает показатели в группах с другими типами НПП. Биохимическое исследование позволило (учитывая немногочисленность выборки) сделать предварительный вывод о том, что липидный и углеводный обмен у больных с аффективными расстройствами без сопутствующей соматической патологии не имеет существенных отклонений от нормативных значений.

В связи с этим, целесообразным является комплексный подход к лечению больных с аффективными расстройствами и НПП с обязательным присоединением терапии НПП, что должно включать помимо диетических и медикаментозных методов также психотерапевтические коррекционные мероприятия. Указанный подход поможет не только повысить эффективность лечения основного заболевания, но и создаст условия по формированию адекватного гармоничного отношения пациентов к пище, регулированию их процесса питания и диетического рациона, что будет способствовать нормализации обмена веществ и массы тела.

ЛИТЕРАТУРА

- Белкин А.И. Патология диэнцефально-гипофизарной области и эндокринный психосиндром. Глубокие структуры головного мозга и проблемы психиатрии. М., 1966. С. 49–53.
- Брюхин А.Е., Онегина Е.Ю. аффективные нарушения у пациентов с нервной анорексией и нервной булимией // Журнал неврол. и психиат. им С.С.Корсакова. 2011. Т. 111. № 1. С. 21–26.
- Василенко Л.М., Горобец Л.Н., Буланов В.С., Литвинов А.В., Иванова Г.П., Царенко М.А., Поляковская Т.П. Нарушение пище-
- вого поведения у психически больных в процессе терапии антипсихотиками второго поколения // Журнал неврол. и психиат. им С.С.Корсакова. 2015. Т. 115. № 7. С. 60–67.
- Вахмистров А.Б., Вознесенская Т.Г., Посохов С.И. Клинико-психологический анализ нарушений пищевого поведения при ожирении // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2001. № 12. С. 19–24.
- Вознесенская Т.Г., Сафонова В.А., Платонова Н.М. Комор-

- бидные синдромы при ожирении и методы их коррекции // Журн. неврол. и психиат. им С.С.Корсакова. 2000. № 12. С. 48–52.
6. Вознесенская Т.Г., Вахмистров А.В. Клинико-психологический анализ нарушений пищевого поведения при ожирении // Невропат и психиатр. 2001. Т. 12. С. 19–24.
 7. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2007. 312 с.
 8. Григорьева Е.А., Хохлов Л.К. Психопатологические аспекты пищевого поведения и проблема коморбидности (клинические экскурсы, раздумья). Ярославль: Аверс плюс, 2015. 232 с.
 9. Григорьева Е.А., Горобец Л.Н., Хохлов Л.К., Кибитов А.О. Континуум пищевого поведения: различия в общности // Психическое здоровье. 2016. № 9 (124). С. 26–37.
 10. Жислин С.Г. К вопросу о роли эндокринного фактора в клинике шизофрении и психозов позднего возраста // Проблемы психиатрии. 1962. № 2. С. 3–19.
 11. Исаченкова О.А. Пищевое поведение как важный фактор развития ожирения и коморбидных с ним заболеваний // Ожирение и метаболизм. 2015. Т. 12. № 4. С. 14–17.
 12. Мазо Г.Э., Шманева Т.М., Соколян Н.А. Факторы риска фармакогенной прибавки веса у пациентов с депрессивными расстройствами // Психические расстройства в общей медицине. 2013. № 1. С. 15–21.
 13. Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Горобец Л.Н. Нейроэндокринная система. Гл. 3.3 // Депрессия и риск развития соматических заболеваний. Руководство для врачей. М.: СИМК, 2018. С. 54–83.
 14. Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Кибитов А.О. и соавт. Депрессия и риск развития соматических заболеваний. Руководство для врачей. М.: СИМК, 2018. 248 с.
 15. Ромацкий В.В., Семин И.Р. Феноменология и классификация нарушений пищевого поведения (аналитический обзор литературы, часть 1) // Бюллетень сибирской медицины. 2006. № 3. С. 61–69.
 16. Смулевич А.Б. Психосоматическая медицина // Психические расстройства в общей медицине. 2007. № 1. С. 1–10.
 17. Browne S. Association of depression with medical illness: does cortisol play a role? // Biol. Psychiatry. 2004. Vol. 55. P. 1–9.
 18. Calugi S., Dalle-Grave R., Marchesini G. Night eating syndrome in class 2-3 obesity, metabolic and psychopathological features // Int. J. Obes. 2009. Vol. 33. P. 899–904.
 19. Douglas J., Nasrallah H.A. Low high-density lipoprotein and psychopathology: A review // Ann. Clin. Psychiatry. 2019. Vol. 31. P. 209–213.
 20. Dunican K.C. et al. State of the art review: longterm pharmacotherapy for overweight and obesity // Am. J. Lifestyle Med. 2007. Vol. 1. N 5. P. 367–388.
 21. Ferrari F. The neurobiology of depression: an integrated overview from Biological Theories to Clinical Evidence // Mol. Neurobiol. 2017. Vol. 54. P. 4847–4865.
 22. Foley D.L., Morley K.L. et al. Major depression and the metabolic syndrome – twin research a human // Genetic. 2010. Vol. 13. N 4. P. 347–358.
 23. Jager J. et al. Eating disorders // Focus. 2005. Vol. 3. P. 503–510.
 24. Jantaratnotai N., Mosikanon K., Lee Y., McIntyre R.S. The interface of depression and obesity // Obes. Res. Clin. Pract. 2017. 11. P. 1–10.
 25. Javaras K.N. et al. Co-occurrence of binge eating disorders // J. Clin. Psychiatry. 2008. Vol. 69. P. 266–273.
 26. Markowitz S. et al. Understanding the relation between obesity and depression: causal mechanisms and implications for treatment // Clin. Psychol. 2008. Vol. 15. N 1. P. 1–20.
 27. Nolan L.J., Geliebster A. Night eating is associated with emotional and external eating in students // Eat. Behav. 2012. Vol. 13. P. 202–206.
 28. Patel J.K., Bulkley P.F., Woolson L. et al. Metabolic profiles of second-generation antipsychotics: findings from CAEE studies // Schizophr. Res. 2009. Vol. 111. P. 9–16.
 29. Roberts R.E. et al. Prospective associated between obesity and depression: evidence from Alameda County Study // Int. J. Obes. 2003. Vol. 27. P. 514–521.
 30. Rubin R., Dunan T.G., Scott L.W. The neuroendocrinology of affective disorders // The Hormones, Brain and Behavior. N.Y.: Academic Press, 2001. P. 467–514.
 31. Rush A.J., Zimmerman M., Wisniewski S. et al. Comorbid psychiatric disorders in depressed patients // J. Affect. Disorders. 2005. Vol. 87. N 1. P. 43–55.
 32. Schulz S., Laessle R. Association of negative affect and eating behavior in obese women without binge eating disorders // Eat. Weight Disord. 2010. Vol. 15. P. 287–293.
 33. Serreffi A., Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis // J. Clin. Psychiatry. 2010. Vol. 71. P. 1259–1272.
 34. Sestan-Desa M., Horvard T.V. Metabolism and Mental Illness // Trends Mol. Med. 2016. Vol. 22. P. 774–783.
 35. Smyth J.M. et al. Daily and momentary mood and stress are associated with binge eating and vomiting in bulimia nervosa patients // J. Consult. Clin. Psychol. 2007. Vol. 75. N 4. P. 629–638.
 36. Swinbourne J.M. et al. The comorbidity of eating disorders and anxiety disorders: a review // J. Eat. Disord. Ass. 2007. Vol. 15. N 44. P. 253–274.
 37. Toups M.S., Myers A.K., Wisniewsky S.R. et al. Relationship between obesity and depression: characteristics and treatment outcome with antidepressant medication // Psychosomatic Med. 2013. Vol. 75. P. 863–872.
 38. Wurtman J., Wurtman R. The Trajectory from Mood to Obesity // Curr. Obes. Rep. 2018. Vol. 7. P. 1–5.

ВАРИАНТЫ НАРУШЕНИЙ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С АФФЕКТИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ: АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ

Л.М. Василенко, Л.Н. Горобец, В.С. Буланов, А.В. Литвинов

Цель – изучение клинических особенностей нарушений пищевого поведения (НПП) и их взаимосвязь с антропометрическими и метаболическими параметрами у больных с аффективными расстройствами.

Материалы и методы. У 46 больных (14 муж. и 32 жен.) с расстройствами аффективного спектра исследовались параметры пищевого поведения, антропометрические (масса тела, индекс массы тела, окружность талии) и биохимические (общий холестерин, глюкоза) показатели. Исследование проводилось с использованием клинико-психопатологического, биохимического и клинико-статистического методов.

Результаты. Для больных с аффективными расстройствами с повышенной и нормальной МТ характерны различные типы НПП, среди которых для больных с повышенной МТ (ИМТ>25) преобладает эмоциогенный тип НПП, а для больных с нормальной МТ (ИМТ<25) –

ограничительный тип НПП. Кроме того, средний возраст у пациентов с экстернальным типом НПП значимо ($p<0,0005$) превышал показатели в группах с другими типами НПП. Биохимическое исследование позволило (учитывая немногочисленность выборки) сделать предварительный вывод о том, что липидный и углеводный обмен у больных с аффективными расстройствами без сопутствующей соматической патологии не имел существенных отклонений от нормативных значений.

Выводы. Целесообразным является комплексный подход к лечению больных с аффективными расстройствами и НПП и обязательное включение в процесс терапии НПП, которое должно включать помимо диетических и медикаментозных методов – психотерапевтические коррекционные мероприятия.

Ключевые слова: нарушения пищевого поведения, аффективные расстройства, масса тела, ожирение, общий холестерин, глюкоза.

TYPES OF EATING DISORDERS IN PATIENTS WITH AFFECTIVE DISORDERS: ANTHROPOMETRIC AND BIOCHEMICAL ASPECTS OF THE PROBLEM

L.M. Vasilenko, L.N. Gorobets, V.S. Bulanov, A.V. Litvinov

The aim of the study was to study the clinical features of eating disorders and their relationship with anthropometric and metabolic parameters in patients with affective disorders.

Materials and methods. In 46 patients (14 men and 32 women) with affective spectrum disorders the parameters were studied eating behavior, anthropometric (body weight, body mass index, waist circumference) and biochemical (total cholesterol, glucose) indicators. The study was carried out using clinical-psychopathological, biochemical and clinical-statistical methods.

Results. Patients with affective disorders with elevated and normal BM are characterized by various types of ED, among which, for patients with increased body weight (BMI>25), the emotogenic type of ED prevails, and for patients with normal body weight (BMI<25), the restrictive type of

ED. In addition, the average age in patients with the external type of ED was significantly ($p<0.0005$) higher than in the groups with other types of ED. The biochemical study allowed (given the small size of the sample) to draw a preliminary conclusion that lipid and carbohydrate metabolism in patients with affective disorders without concomitant somatic pathology did not have significant deviations from the standard values.

Conclusions. A comprehensive approach to the treatment of patients with affective disorders and ED and the mandatory inclusion of ED in the treatment process, which should include, in addition to dietary and medication methods, psychotherapeutic corrective measures is advisable.

Key words: eating disorders, affective disorders, body mass, obesity, total cholesterol, glucose.

Василенко Любовь Михайловна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения психонейроэндокринологии МНИИП – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: vvvasilenko@inbox.ru

Горобец Людмила Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения психонейроэндокринологии МНИИП – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: gorobetsln@mail.ru

Буланов Вадим Сергеевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения психонейроэндокринологии МНИИП – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: bvadim612@gmail.com

Литвинов Александр Викторович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения психонейроэндокринологии МНИИП – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: vccontact@gmail.com

СООТНОШЕНИЕ ЛИЧНОСТНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ И СТРУКТУРНО-ДИНАМИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ДЕПРЕССИЙ БОЛЬНЫХ АФФЕКТИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

И.Л. Степанов, Б.Е. Козлов

Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России

Депрессивное расстройство, как полиморфное расстройство, в своих проявлениях требует поиска взаимодействия различных факторов, влияющих на изменение продолжительности текущего депрессивного эпизода [6]. Проблема взаимосвязи личностных особенностей и влияния их на течение депрессивного эпизода нередко является предметом специальных исследований. Некоторые авторы свидетельствуют, что от 45% до 66% пациентов, страдающих депрессивным расстройством, имеют сопутствующее личностное расстройство [17, 18, 25, 26, 28]. Личностные особенности играют ключевую роль в течении и лечении депрессий [20].

По данным американского исследования коморбидности (The National Comorbidity Survey Replication) получены следующие результаты: распространенность расстройств личности (РЛ) в населении составляет 5,7% (кластер А – шизоидное, параноидное, шизотипическое РЛ), 1,5% (кластер В – пограничное, асоциальное, гистрионное/истерическое и нарциссическое РЛ), 6,0% (кластер С – уклоняющееся, зависимое, обсессивно-компульсивное РЛ) и 9,1% – любое РЛ. С депрессивным эпизодом наиболее существенна была связь с расстройствами личности из кластера В – 38,1% [22]. Сочетание личностных и аффективных расстройств, по мнению некоторых авторов, может быть фактором хронификации депрессивных состояний и терапевтической резистентности [23, 29]. К затяжному течению депрессивного эпизода приводили личностные особенности из кластера С (уклоняющееся, обсессивно-компульсивное и зависимое) [10]. Особенности личности и отдельные дисфункциональные черты влияют на эффективность лечения депрессий. Наличие личностного расстройства приводит к утяжелению аффективного расстройства в более раннем возрасте, а также оказывает влияние на основную клиническую картину депрессивного эпизода «по сравнению со случаями аффективных расстройств без коморбидности с расстройствами личности, а также обуслов-

ливает большую тяжесть текущего депрессивного эпизода, большую выраженность как типичных, так и атипичных депрессивных симптомов, большую степень выраженности тревоги, более тяжелые характеристики суицидального поведения» [15].

По мнению К.Шнайдера [14], депрессивные личности имеют склонность к ипохондрии, гипогедонии (снижение способности радоваться). В группу «личностей с дефицитом удовольствия» T.Millon и R.Davis [24] относят лиц с аномалиями личности избегающего и шизоидного типов. Важный дефицитарный симптом депрессии – ангедонию, связанную с болезненным состоянием или реакцией, необходимо ограничивать от так называемой личностной ангедонии. Личностная ангедония связана с индивидуальными особенностями восприятия стимулов удовольствия. При этом имеет место «сужение спектра гедонистического восприятия и активности». Это подразумевает, что определенные стимулы и виды деятельности, являющиеся привлекательными для большинства, не вызывают позитивного эмоционального отклика. Личности с преобладанием дефицитарности в сфере положительных эмоций рассматриваются как представители особой «ангедонической акцентуации» [11].

По настоящее время сохраняется повышенный интерес психиатров к длительно протекающим депрессиям. Эти депрессивные состояния одни авторы относили к категории затяжных депрессий, другие – хронических депрессий. Понятие «затяжных» и «хронических» депрессий некоторыми авторами не разделялось [2, 13]. При описании длительных многолетних депрессий врачи давали им различные названия, отражавшие их клинко-психопатологические критерии. Их называли «характерологическая дисфория» [21], «истероидная дисфория» [2, 13], «терапевтически резистентные депрессии» [8].

Остается малоизученный вопрос о клиническом значении уровня эмоционального интеллекта. Некоторые авторы в своих работах отмечают, что эмоци-

ональный интеллект тесно связан с социальной дезадаптацией и прежде всего с эмоциональными расстройствами: депрессией, тревогой, различными формами отклоняющегося поведения, которые чаще проявляются в молодом возрасте [1, 3, 23]. Несмотря на активный интерес к понятию «эмоциональный интеллект», а также высокую распространенность расстройств аффективного спектра [5, 9, 12], систематических исследований, посвященных нарушениям эмоционального интеллекта и его влиянию на расстройства аффективного спектра и личностные особенности явно недостаточно. Оценка данных особенностей личностного регистра, их взаимоотношения с текущим депрессивным эпизодом позволит выделить наиболее значимые клиничко-психопатологические особенности больных для совершенствования диагностических подходов и оптимизации терапевтического процесса.

Цель исследования: определение закономерностей соотношения личностных особенностей больных аффективными расстройствами и структурно-динамических характеристик депрессивного эпизода.

Материал и методы исследования

Клиничко-психопатологическим методом было исследовано 63 больных, из них мужчины 18 (16,7%) и женщин 45 (83,3%) в возрасте от 18 до 60 лет. Средний возраст обследуемых $36,8 \pm 13,2$ лет, средний возраст начала расстройства $26,2 \pm 13$ лет, среднее количество госпитализаций на момент обследования $3,4 \pm 2,7$, среднее количество депрессивных эпизодов $3,6 \pm 2,7$. Среднее количество дней, проведенное в стационаре на момент исследования, 36 ± 18 . Никогда не состояли в браке 52,4%, состоят в браке 33,3%, овдовели 3,17%, состоят в браке повторно 4,8%, разведены 6,34%. Высшее образование имеют 63,4%, незаконченное высшее 11,1%, среднее специальное 23,8%, среднее 1,6%. Работают 33,9%, на пенсии или инвалидности 23,7%, не работают по другим причинам 25,4%, домохозяйки 10,2%, учащиеся 6,8%. Длительность аффективного расстройства составляла $9,8 \pm 7,6$ лет.

Каждый участник перед исследованием ознакомился и подписал информированное согласие. Критерием отбора больных являлось наличие депрессивной симптоматики в структуре аффективного расстройства. Из исследования исключались пациенты с органическими психическими расстройствами (F00–09), расстройствами шизофренического спектра (F20–29), психическими и поведенческими нарушениями вследствие употребления психоактивных веществ (F10–19), умственной отсталостью (F70–79) в соответствии с критериями МКБ-10. С учетом критериев отбора в исследование включались пациенты с диагнозом биполярное аффективное расстройство, текущий депрессивный эпизод (F31) – 18 (28,7%), первый депрессивный эпизод (F32) – 13 (20,4%), рекуррентное депрессивное расстройство (F33) – 32 (50,9%). Обследуемые делились на

2 группы по длительности депрессивного эпизода (включая догоспитальный) – до 6 месяцев (32) и более 6 месяцев (31).

Для исследования применялась клиничко-анамнестическая и клиничко-психопатологическая карта, разработанная в отделении расстройств аффективного спектра (Отдел клиничко-патогенетических исследований в психиатрии) с дополнительно внесенными психометрическими, личностными характеристиками. Использовались шкала депрессии Бека-21, структурированное интервью наличия общей и личностной ангедонии (Степанов И.Л.) [11], шкала ангедонии Снайта-Гамильтона (SHAPS – Snaith-Hamilton Pleasure Scale) [16], специфический личностный опросник (PDQ-4 – Personality Disorders Questionnaire) [19], адаптированный характерологический опросник К.Леонгарда-Г.Шмишека, опросник по исследованию волевой саморегуляции (А.Г.Зверков, Е.В.Эйдман) [4], тест эмоционального интеллекта Д.В.Люсина [7]. Полученные данные обрабатывались методами описательной и непараметрической статистики.

Результаты исследования

В группе с продолжительностью депрессивного эпизода до 6 месяцев из 28 обследуемых у 13 больных (46,4%) преобладало смешанное расстройство личности, тогда как в группе с продолжительностью депрессивного эпизода более 6 месяцев из 22 обследуемых смешанное расстройство личности встречалось у 6 больных (27,3%). В группе с длительностью депрессивного эпизода до 6 месяцев из 32 обследуемых 4 отказались от заполнения диагностических личностных опросников, тогда как в группе с продолжительностью депрессивного эпизода более 6 месяцев из 31 обследуемого от прохождения личностных диагностических опросников отказалось 9 пациентов, объяснив свой отказ тяжестью состояния и невозможностью выполнения такого объема работ.

Анализ наблюдений специфических личностных особенностей по PDQ-4 больных с депрессивным эпизодом (табл. 1, рис. 1) показал тенденцию к нако-



Рис. 1. Личностные особенности по PDQ-4 (по моде)

Различие в представленности личностных радикалов по PDQ-4 между группами больных с учетом длительности депрессивного эпизода

Личностный радикал	P	Длительность депрессивного эпизода							
		до 6 месяцев				более 6 месяцев			
		Средний бал	Мода по баллу	N по преобладающему радикалу	% от N	Средний бал	Мода по баллу	N по преобладающему радикалу	% от N
Параноидный	P=0,07	63,3±13,7	63	4	14,3%	60±12	63	0	0%
Шизоидный		54,8±17,8	56	2	7,1%	54±18	45	3	13,6%
Шизотипический		43,2±16,3	25	0	0%	41±17	34	0	0%
Истероидный		53,7±13,2	43	3	10,7%	52,2±16,7	52	0	0%
Нарциссический		60,5±16,4	55	4	14,3%	55,6±18,6	47	1	4,5%
Пограничный	P=0,0082	63±18,7	63	8	28,6%	56±15,2	56	0	0%
Антисоциальный		46,1±11,6	40	0	0%	44,4±17,5	31	1	4,5%
Избегающий		71,4±11,4	71	5	17,9%	67,6±18,4	78	8	36,4%
Зависимый		59±16,3	45	0	0%	57,6±17,2	62	0	0%
Обсессивно-компульсивный	P=0,05	66,7±16,4	60	2	7,1%	63,3±13,8	69	6	27,3%
Негативистический		60±17,1	51	0	0%	54,6±18	51	2	9,1%
Депрессивный		59±16,3	45	0	0%	57,2±17,3	62	1	4,5%
Сумма				28	100%			22	100%

Таблица 2

Различие в представленности личностных радикалов по опроснику К.Леонгарда-Г.Шмишека между группами больных с учетом длительности депрессивного эпизода

Личностный радикал	P	Длительность депрессивного эпизода			
		до 6 месяцев N=27		более 6 месяцев N= 22	
		N	%	N	%
Демонстративный		3	11,1%	1	4,5%
Застревающий		2	7,4%	0	0,0%
Педантичный		1	3,7%	1	4,5%
Неуравновешенный		3	11,1%	4	18,2%
Гипертимный	P=0,026*	0	0%	4	18,2%
Дистимичный		4	14,8%	7	31,8%
Тревожный		6	22,2%	4	18,2%
Циклотимный		6	22,2%	4	18,2%
Аффективно-лабильный		9	33,3%	7	31,8%
Эмотивный	P=0,033*	13	48,1%	4	18,2%

Таблица 3

Выраженность личностных и аффективных показателей с учетом длительности депрессивного эпизода

Личностные и аффективные показатели	До 6 месяцев	Более 6 месяцев
	Среднее	Среднее
ШДБ 21 при поступлении	25	28
ШДБ 21 при выписке	13	18
Общая ангедония при поступлении	41	45
Общая ангедония при выписке	18	24
SHAPS при поступлении	5	5
SHAPS при выписке	2	2
Волевая саморегуляция. Общая шкала при поступлении	9	10
Волевая саморегуляция. Общая шкала при выписке	12	12
Общий уровень эмоционального интеллекта	79	75

Примечания: ШДБ – шкала депрессии Бека.

плению в группе с продолжительностью депрессивного эпизода до 6 месяцев возбудимых и смешанных радикалов (шизоидный, нарциссический, пограничный, антисоциальный), а в группе с продолжительностью депрессивного эпизода более 6 месяцев – тормозимых (шизотипический, истероидный, избегающий, зависимый, обсессивно-компульсивный, депрессивный).

При оценке характерологических особенностей с использованием опросника К.Леонгарда-Г.Шмишека (табл. 2, рис. 2) также показаны суще-

ственные различия между группами. В группе с продолжительностью депрессивного эпизода менее 6 месяцев полностью отсутствовали черты гипертимности, достоверно преобладали признаки эмотивности (дезадаптивные признаки – склонность к длительному переживанию чувств; ранимость – излишняя чувствительность к критическим замечаниям, болезненная обидчивость; вспышки ревности или гнева; мнительность; растерянность в трудных ситуациях; высокая субъективность оценок, «пристрастность»).

Выраженность доминирующего аффекта в зависимости от длительности депрессивного эпизода

Доминирующий аффект	Тоскливый аффект		Апатический компонент		Тревожный аффект		Дисфорический аффект	
	До 6 месяцев	Более 6 месяцев	До 6 месяцев	Более 6 месяцев	До 6 месяцев	Более 6 месяцев	До 6 месяцев	Более 6 месяцев
Тяжесть/ длительность депрессивного эпизода								
Не определялся	8,0%	22,7%	22,0%	6,8%	0,0%	13,6%	24,0%	11,4%
Легкий	28,0%	20,5%	46,0%	43,2%	24,0%	11,4%	40,0%	47,7%
Умеренный	50,0%	50,0%	24,0%	29,5%	10,0%	29,5%	30,0%	40,9%
Тяжелый	14,0%	6,8%	8,0%	20,5%	66,0%	45,5%	6,0%	0,0%

Таблица 5

Выраженность компонентов депрессивного синдрома в зависимости от длительности депрессивного эпизода

Компоненты синдрома		До 6 месяцев (%)	Более 6 месяцев (%)
Витализация аффекта	Не определяется	4,0%	25,6%
	Выражена слабо	34,0%	34,9%
	Выражена значительно	38,0%	30,2%
	Трудно переносится	24,0%	9,3%
Суточные колебания	Отсутствуют	16,0%	32,6%
	ухудшение утром	40,0%	53,5%
	ухудшение вечером	32,0%	9,3%
	улучшение днем (хуже утром и вечером)	12,0%	4,7%
Моторная заторможенность	нет	34,0%	30,2%
	легкая степень	38,0%	27,9%
	умеренная степень	28,0%	41,9%
	выраженная степень	0,0%	0,0%
Двигательное беспокойство	нет	76,0%	88,4%
	легкая степень	24,0%	4,7%
	умеренная степень	0,0%	7,0%
	выраженная степень	0,0%	0,0%
Идеаторная заторможенность	нет	34,0%	27,9%
	легкая степень	42,0%	32,6%
	умеренная степень	24,0%	39,5%
	выраженная степень	0,0%	0,0%
Идеаторное ускорение	нет	72,0%	83,7%
	легкая степень	16,0%	7,0%
	умеренная степень	12,0%	9,3%
	выраженная степень	0,0%	0,0%



Рис. 2. Профиль личностных особенностей по опроснику К.Леонгарда-Г.Шмицка в зависимости от длительности депрессивного эпизода

При затяжном течении депрессивного эпизода отмечалась большая глубина депрессивной симптоматики по шкале депрессии Бека и выраженность ангедонии, как при поступлении, так и при выписке (табл. 3).

По доминирующему аффекту с более благоприятным течением чаще всего встречались тоскливые и тревожные типы аффекта, тогда как в группе с затяжным течением преобладал апатический компонент депрессии (табл. 4).

Глубина витализации аффекта, достигающая значения «трудно переносимая», была более выражена в группе с длительностью до 6 месяцев. Наибольшую выраженность идеаторная и моторная заторможенность достигала в группе с длительным течением, в группе до 6 месяцев преобладало идеаторное ускорение и двигательное беспокойство. Ухудшение состояния в утренние часы испытывала группа с затяжным течением, а в группе длительностью до 6 месяцев отмечалось незначительное улучшение в дневное время и часто ухудшение в вечернее (табл. 5).

Данные структурные особенности текущего депрессивного эпизода указывают на преобладание тревожного аффекта с идеомоторным ускорением, большей остротой (витализация аффекта) в группе с длительностью депрессивного эпизода до 6 месяцев,

тогда как группа с длительностью более 6 месяцев характеризуется наличием идеаторной и моторной заторможенности с преобладанием апатического компонента. Такие характерологические особенности соотносились с большей длительностью депрессивного эпизода. Определена слабая тенденция положительной корреляционной связи длительности депрес-

Таблица 6

Корреляционные соотношения психопатологических особенностей с длительностью депрессивного эпизода

		Длительность депрессивного состояния	Волевая саморегуляция. Общая шкала при поступлении	Длительность аффективного расстройства
Общий уровень эмоционального интеллекта.	Коэффициент корреляции	-0,283*		
Апатический аффект.		0,175		
Тревожный аффект		-0,167		
Гипертимность (по Леонгарду)		0,299**		
Депрессивный (PDQ-4)		0,254*		
Транзиторная ангедония (при поступлении)			-0,466**	-0,229*
Личностная ангедония (при поступлении)		0,307**	-0,238*	

Примечания: корреляция по Спирмену N=63; * – корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя); ** – корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя).

сивного эпизода с апатическим компонентом и слабая тенденция к отрицательной корреляционной связи выраженности тревожного аффекта с длительностью депрессивного эпизода. Отмечена отрицательная связь длительности психического заболевания и выраженности транзиторной (депрессивной) ангедонии: чем длительней аффективное расстройство, тем меньше транзиторная ангедония. При этом чем длиннее собственно депрессивный эпизод, тем более выражена личностная ангедония. Выраженность волевых особенностей обратно пропорциональна выраженности личностной и транзиторной ангедонии.

Затяжное течение депрессивного эпизода соотносится с более низкими показателями общего уровня эмоционального интеллекта (табл. 6).

Заключение

В группе с длительностью депрессивного эпизода до 6 месяцев характерно преобладание смешанного типа личности. Наиболее часто встречались радикалы с чертами ближе к возбудимому типу: пограничному, эмотивному, параноидному, истеро-

идному, нарциссическому, ригидному, тревожному, циклотимическому.

В группе с длительностью депрессивного эпизода более 6 месяцев преобладали личностные радикалы, относимые в основном к тормозимому спектру: обсессивно-компульсивному, избегающему, негативистическому, депрессивному, неуравновешенному, дистимическому. По количеству отказов от обследования пациентам этой группы труднее было полностью завершить диагностическую процедуру.

В отношении гипертимных типов личности затяжное течение депрессивного эпизода объяснялось в большинстве случаев терапевтическими трудностями в восстановлении преморбидного эмоционального комфорта гипертимного спектра, что субъективно оценивалось больными как единственный приемлемый результат лечения.

При затяжном течении депрессивного эпизода отмечалась худшая редукция депрессивной симптоматики и транзиторной ангедонии. Наличие личностной ангедонии также соотносилось с затяжным течением депрессивного эпизода.

Большей выраженности транзиторной (депрессивной) ангедонии соответствовали меньшие значения волевой саморегуляции. Выраженность личностной ангедонии соответствует большей длительности депрессивного эпизода и меньшим значениям волевой саморегуляции.

Степень выраженности (развитости) эмоционального интеллекта более характерны для пациентов с меньшей продолжительностью депрессивного эпизода.

Полученные результаты свидетельствуют об определенных закономерностях соотношения специфических (тип личностного радикала) и неспецифических (ангедония, волевая саморегуляция, показатели эмоционального интеллекта) личностных особенностей и продолжительности депрессивного эпизода у больных аффективными расстройствами. Данные закономерности и тенденции позволяют определить направления дальнейших исследований для повышения эффективности диагностики, лечебно-реабилитационных мероприятий и прогноза течения аффективных расстройств.

ЛИТЕРАТУРА

- Бредберри Т., Гривз Д. Эмоциональный интеллект: Самое важное. М.: АСТ, 2008.
- Вовин Р.Я., Аксенова И.О. Затяжные депрессивные состояния. М.: Медицина, 1982. С. 192.
- Гоулман Д. Эмоциональный интеллект. М.: АСТ, 2008.
- Зверков А.Г., Эйдемман Е.В. Диагностика волевого самоконтроля (опросник ВСК) // Практикум по психодиагностике. Психодиагностика мотивации и саморегуляции. М.: Изд-во МГУ, 1990. С. 99–102.
- Краснов В.Н. Расстройства аффективного спектра. 2011. С. 68.
- Краснов В.Н. Психиатрические расстройства в общей медицинской практике // Русский медицинский журнал. 2001. № 25. С. 1187–1191.
- Люсин Д.В. Новая методика для измерения эмоционального интеллекта: опросник ЭмИн // Психологическая диагностика. 2006. № 4. С. 3–22.
- Мосолов С.Н. Резистентность к психофармакотерапии и методы ее преодоления // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б.Ганнушкина. 2002. № 4. С. 132–136.
- Мосолов С.Н. Тревожные и депрессивные расстройства: коморбидность и терапия. М.: Артинфо Паблишинг, 2007.
- Степанов И.Л., Ваксман А.В. Особенности течения циркулярных депрессий у больных с сопутствующим личностным расстройством // Социальная и клиническая психиатрия. 2013. № 4. С. 32–36.
- Степанов И.Л. Диагностика и структурные особенности ангедонических нарушений больных депрессиями // Социальная и

- клиническая психиатрия. 2004. Т. 14. № 1. С. 44–51.
12. Холмогорова А.Б. Теоретические и эмпирические основания интегративной психотерапии расстройств аффективного спектра: Дисс. ... докт. психол. наук. М., 2006.
 13. Шибанова Н.И. О некоторых клинических особенностях течения затяжных депрессивных состояний в позднем возрасте // Актуальные вопросы психиатрии в трудах молодых ученых. М.: МНИИ психиатрии, 1972. С. 37–38.
 14. Шнайдер К. Клиническая психопатология. Классификация психопатологических личностей. www.psychiatry.ru/library – интернет ресурс НЦПЗРАМН.
 15. Яковлева А.Л., Симуткин Г.Г. Влияние коморбидности аффективных и личностных расстройств на основные клинические характеристики текущего депрессивного эпизода и суицидальное поведение // Суицидология. 2014. № 3. С. 47–52.
 16. Paul A., Nakonezny D.W., Morris T.L., Greer M.J., Byerly T.J., Carmody B.D., Grannemann I.H., Bernstein M., Trivedi H. Evaluation of anhedonia with the Snaith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS) in adult outpatients with major depressive disorder // J. Psychiatr. Res. 2015. Vol. 65. P. 124–130.
 17. Corruble E., Ginestet D., Guelfi J. Comorbidity of personality disorder and unipolar major depression: a review // J. Affect. Dis. 1996. Vol. 37. P. 157–170.
 18. Gunderson J., Philips P. A current view of the interface between borderline personality disorders and depression // Am. J. Psychiatr. 1991. Vol. 148. P. 967–975.
 19. Hyler S.E. PDQ-4 personality questionnaire. New York: Author, 1994.
 20. Klein M., Wonderlich S., Shea T. Models of relationships between personality and depression: toward a framework for theory and research // Personality Depression / M.Klein, D.Kupfer, T.Shea (Eds.). N.Y.-London: Guilford Press, 1993. P. 1–45.
 21. Klein D.N., Harding K., Taylor E.B., Dickstein S. Dependency and self-criticism in depression: Evaluation in a clinical population // J. Abnorm. Psychol. 1988. Vol. 97 (4). P. 399–404.
 22. Lenzenweger M.F., Lane M., Loranger A.W. et al. DSM-IV personality disorders in the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R) // Biol. Psychiatr. 2007. Vol. 62, N 6. P. 553–564.
 23. Matthews G., Zeidner M., Roberts R. Emotional intelligence: Science and Myth. Cambridge, MA: MIT Press, 2002.
 24. Millon T., Davis R. Disorders of Personality: DSM-IV and Beyond. New York, Wiley, 1996.
 25. Mulder R. Personality pathology and treatment outcome in major depression: a review // Am. J. Psychiatry. 2002. Vol. 159. N 3. P. 359–369.
 26. Newton-Howes G., Tyrer P., Johnson T. Personality disorder and the outcome of depression: meta-analysis of published studies // Br. J. Psychiatry. 2006. Vol. 188. P. 13–20.
 27. Riminger B. Depression and personality disorders: mutual influences // Encephale. 2010. Vol. 36, Suppl. 5. P. 123–126.
 28. Sanderson W., Beck A., Keswani L. Prevalence of personality disorders in patients with major depression and dysthymia // Psychiatr. Res. 1992. Vol. 42. P. 92–99.

СООТНОШЕНИЕ ЛИЧНОСТНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ И СТРУКТУРНО-ДИНАМИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ДЕПРЕССИЙ БОЛЬНЫХ АФФЕКТИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

И.Л. Степанов, Б.Е. Козлов

Цель исследования: определение закономерностей соотношения личностных особенностей больных аффективными расстройствами и структурно-динамических характеристик депрессивного эпизода.

Пациенты. Клинико-психопатологическим методом было исследовано 63 больных, из них мужчины 18 (16,7%) и женщины 45 (83,3%) в возрасте от 18 до 60 лет. Средний возраст обследуемых $36,8 \pm 13,2$ лет, средний возраст начала расстройства $26,2 \pm 1,3$ лет. В исследование включались пациенты диагностических категорий F31, F32, F33.

Результаты. В группе с продолжительностью депрессивного эпизода до 6 месяцев отмечено преобладание возбудимых и смешанных радикалов (шизоидный, нарциссический, пограничный, антисоциальный), а в группе с продолжительностью депрессивного эпизода

более 6 месяцев – тормозимых (шизотипический, истероидный, избегающий, зависимый, обсессивно-компульсивный, депрессивный).

Выраженная личностная ангедония, сниженная волевая саморегуляция и низкий эмоциональный интеллект более характерны для затяжных депрессивных состояний.

Заключение. Данные закономерности и тенденции позволяют определить направления дальнейших исследований для повышения эффективности диагностики, лечебно-реабилитационных мероприятий и прогноза течения аффективных расстройств.

Ключевые слова: течение депрессии, расстройства личности, ангедония, волевая саморегуляция, эмоциональный интеллект.

RELATIONSHIP OF PERSONAL FEATURES AND STRUCTURAL-DYNAMIC CHARACTERISTICS OF DEPRESSION IN PATIENTS WITH AFFECTIVE DISORDERS

I.L. Stepanov, B.E. Kozlov

Purpose of the study: To determine the relationship between the personal characteristics of patients with affective disorders and the structural and dynamic characteristics of a depressive episode. **Patients.** The clinical-psychopathological method was used to study 63 patients, 18 of them men (16.7%) and 45 women (83.3%) aged 18 to 60 years. The average age of the subjects was 36.8 ± 13.2 years, the average age of the onset of the disorder was 26.2 ± 1.3 years. The study included patients of diagnostic categories F31, F32, F33.

Results. In the group with a duration of a depressive episode of up to 6 months, a predominance of excitable and mixed radicals (schizoid, narcissistic, borderline, antisocial) was noted, and in the group with a duration

of a depressive episode of more than 6 months - inhibited (schizotypic, hysterical, avoidant, dependent, obsessive-compulsive, depressive). Severe personal anhedonia, decreased volitional self-regulation, and low emotional intelligence are more characteristic of long-term depression.

Conclusion. These patterns and tendencies make it possible to determine the directions of further research in order to increase the effectiveness of diagnostic, treatment and rehabilitation measures and to predict the course of affective disorders.

Key words: course of depression, personality disorders, anhedonia, volitional self-regulation, emotional intelligence.

Степанов Игорь Львович – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела клинико-патогенетических исследований в психиатрии (и.о. руководителя отделения расстройств аффективного спектра) Московского НИИ психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: stig2006@rambler.ru

Козлов Борис Евгеньевич – младший научный сотрудник отделения терапии психических расстройств, осложненных болезнями зависимости, отдела терапии психических заболеваний, Московского НИИ психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: b.e.kozlov@hotmail.com

КЛИНИКА И ТЕЧЕНИЕ ЭНДОГЕННЫХ ПРИСТУПООБРАЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С КАРТИНОЙ МАНИАКАЛЬНО-ПАРАФРЕННЫХ И МАНИАКАЛЬНО-БРЕДОВЫХ СОСТОЯНИЙ С БРЕДОМ ВЕЛИЧИЯ

И.В. Олейчик, С.В. Сизов, А.С. Морева, И.Ю. Никифорова, П.А. Баранов

ФГБНУ Научный центр психического здоровья, Москва

Вопросы течения и исходов эндогенных приступообразных психозов, протекающих с картиной маниакально-парафренных (МПС) и маниакально-бредовых (МБС) состояний с бредом величия, до сих пор остаются недостаточно изученными. Одним из подходов к разрешению этой проблемы является поиск надежных предикторов характера течения заболевания.

Как известно, одним из основных противоречий в области исследования острых приступообразных психозов является неразрешенность дискуссии, развернувшейся в психиатрии еще со времен Е.Краепелина (1918) и Е.Блейлера (1921), касающейся выбора приоритета прогностической значимости аффективной либо бредовой составляющей этих расстройств. Помимо изучения влияния характера течения на исход приступообразного психоза и установления степени сходства и различий маниакально-парафренного и маниакально-бредового психоза с аффективным психозом с одной стороны, и с приступообразной шизофренией – с другой (по частоте, длительности и качеству ремиссий), прогностически значимым, по мнению ряда исследователей [1, 3, 5, 8, 12, 14], является наличие или отсутствие так называемых инконгруэнтных аффекту бредовых расстройств. Тем не менее, структура бредовой симптоматики, наблюдающейся в рамках МПС и МБС и в последующей динамике эндогенных приступообразных заболеваний, при которых развиваются данные психозы, как показал анализ доступной нам литературы, практически не исследовалась прицельно.

По мнению ряда авторов, проблема маниакально-парафренных состояний является «узловой точкой» дифференциальной диагностики эндогенных психозов [7, 8, 12]. Анализ особенностей целостной психопатологической картины МПС и МБС, а также характеристик маниакального аффекта и механизмов бредообразования в подобных приступах/фазах

имеет важное значение для суждения о клинических и прогностических характеристиках как исследуемого синдрома, так и заболевания в целом [4, 6, 8, 9, 12, 13]. Данные нерешенные вопросы диктуют необходимость проведения тщательного исследования клиники и психопатологии маниакально-парафренных и маниакально-бредовых состояний с бредом величия, развивающихся в рамках приступообразного течения эндогенных психозов с детальным анализом всех составляющих сложного синдрома [10, 11].

Цель исследования: провести нозологическую оценку заболеваний, протекающих с маниакально-парафренными синдромами различной типологической структуры и маниакально-бредовыми состояниями с бредом величия. Проанализировать, в сравнительном аспекте, клинические особенности эндогенных психических заболеваний, в структуре которых развиваются МПС и МБС (особенности преморбидных личностных черт, клинические характеристики доманифестного этапа, качество и длительность ремиссий, а также показатели социально-трудовой адаптации больных).

Исследование было проведено в отделе по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний (зав. отделом – акад. РАН А.С. Тиганов), директор – д.м.н. Т.П.Клюшник) ФГБНУ НЦПЗ. Все больные были обследованы во время нахождения на лечении в женском отделении клиники ФГБНУ НЦПЗ в период с 2016 по 2019 год.

Всего было обследовано 109 человек в возрасте от 18 до 55 лет (средний возраст – $33,6 \pm 5,9$ лет) с эндогенными приступообразными психозами, в структуре которых наблюдались маниакально-парафренные и маниакально-бредовые состояния с бредом величия, из них 31 человек катamnестической группы (28,4%) и 78 человек клинической группы (71,6%). Все больные – женщины с продолжительностью заболевания от 1 года до 35 лет (средняя продол-

жительность заболевания составила $10,8 \pm 8,2$ года (МЕ 9,0). Длительность катamnестического наблюдения после манифестации заболевания составляла от 1 года до 35 лет (в среднем составляла $8,7 \pm 6,6$ года). У больных, включенных в исследование, были диагностированы следующие нозологические формы: биполярное аффективное расстройство (11 чел., 10,1%), приступообразная шизофрения (48 чел., 44,2%) и шизоаффективное расстройство (50 чел., 45,7%); по МКБ-10 диагнозы определялись рубриками F31.2, F20.01–3, F25.0. У 75 больных наблюдались маниакально-парафренические, у остальных 34 – маниакально-бредовые состояния с бредом величия. У 31 больного исследуемый приступ был манифестным (21 чел. с МПС, 10 чел. с МБС), у 78 больных являлся повторным (50 чел. с МПС, 28 чел. с МБС). Средний возраст на момент манифестации заболевания составил $23,2 \pm 3,8$ лет. Давность болезни составила от 2 месяцев до 32 лет. Число перенесенных приступов варьировало от 1 до 13.

В основу клинического разделения особенностей течения эндогенных приступообразных психозов в настоящем исследовании был положен принцип типологической дифференциации комплекса бредовых и аффективных расстройств, наблюдающихся в структуре МПС и МБС на основании анализа механизмов бредообразования и их взаимосвязи с особенностями маниакального аффекта. Такой подход оказался наиболее оправданным с прогностической точки зрения, так как наиболее адекватно отражал особенности дальнейшей динамики и исхода болезни.

При анализе течения каждой из нозологических форм нами учитывались особенности преморбидного склада и доманифестного этапа заболевания. Качественная оценка преморбидных характеристик строилась с учетом тяжести личностных расстройств и оценивалась в рамках акцентуации, психопатии или постпроцессуального склада личности (т.н. «псевдопсихопатий»). Постпроцессуальные состояния отличались рядом особенностей, они являлись как бы переходным вариантом между типами психопатий и вариантами шизофренических изменений личности. В них отсутствовали явные признаки прогрессивности. В этих случаях можно было говорить лишь о незначительной динамике личностных свойств, а, зачастую, о практически врожденной аномалии характера, которая проявлялась прежде всего отчетливой эмоциональной и волевой дефицитарностью.

В настоящем исследовании были изучены особенности течения, клинические параметры и прогноз биполярного аффективного расстройства, шизоаффективного психоза и шизофрении с приступообразно-прогрессирующим типом течения, в рамках которых развивались маниакально-парафренические и маниакально-бредовые состояния с бредом величия.

При изучении каждой нозологической формы анализировались такие параметры как общая частота фаз/приступов, средняя длительность фаз/приступов,

средняя продолжительность ремиссий/интермиссий. Также учитывались и качественные характеристики ремиссий, а также глубина личностных изменений.

Критериями включения являлись: 1) наличие острого маниакально-парафренического состояния или маниакально-бредового психоза с бредом величия; 2) возраст больных от 18 до 55 лет включительно; 3) длительность наблюдения не менее 10 лет (для катamnестической группы). Критериями невключения являлись: 1) наличие у обследуемых признаков органического заболевания ЦНС, хронических соматических заболеваний в стадии декомпенсации; 2) сведения о наличии зависимости от психоактивных веществ.

Все обследованные больные подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинской декларацией 1975 года и ее пересмотренного варианта 2000 года и этическими стандартами Локального этического комитета ФГБНУ НЦПЗ (протокол № 329 от 09.01.2017).

Методы исследования

В исследовании были использованы клинико-психопатологический, клинико-катamnестический и психометрический методы. В рамках последнего больные оценивались по шкале оценки позитивных и негативных симптомов (PANSS), шкале оценки мании Янга (YMRS), шкале глобального функционирования (GAF). Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы STATISTICA 10.0 для Windows OS.

Результаты исследования

В результате клинико-психопатологического исследования, были выделены две типологические разновидности МПС и группа больных МБС.

I тип МПС с преобладанием острого чувственного бреда восприятия (35 чел.) характеризовался преобладанием в структуре маниакального аффекта благодушно-приподнятого фона настроения с идеаторным возбуждением и возникновением на его высоте «скачки идей». В дальнейшей динамике синдрома маниакальный аффект видоизменялся, становился лабильным с растерянностью, недоумением, экзальтацией. Бредовая составляющая синдрома характеризовалась сменой аффективного бредообразования на неаффективное с развитием в начале сверхценных идей преувеличенной самооценки, которые в дальнейшем трансформировались в бредовые идеи величия с доминированием острого чувственного бреда восприятия и синдрома Кандинского-Клерамбо, преимущественно в его инвертированном варианте. На высоте психоза идеи величия приобретали мегаломанический (фантастический) характер, доходя до идей мессианства, происходило изменение самоидентификации с нарушением восприятия образа психического «Я».

II тип МПС с преобладанием малосистематизированного интерпретативного бреда (40 чел.), при котором маниакальный аффект отличался чертами атипичности: гневливостью, психопатоподобным поведением, преобладанием двигательного возбуждения над идеаторным, расторможенностью влечений, злоупотреблением алкоголем. Собственно приподнятого фона настроения с весельем и эйфорией, как правило, не отмечалось. Бредовой компонент синдрома характеризовался исключительно неаффективными механизмами бредообразования и включал в себя малосистематизированные интерпретативные идеи преследования и воздействия, сочетавшиеся с психическими автоматизмами и эпизодами чувственного бреда восприятия. На высоте психоза симптоматика синдрома Кандинского-Клерамбо достигала степени «полного овладения». В этот период содержание бредовых идей приобретало характер бреда величия с мегаломанической фабулой и нарушением самоидентификации психического «Я». Важно отметить, что, в отличие от I варианта маниакально-парафренных состояний, идеи величия возникали лишь на высоте приступа, им предшествовали персекуторные идеи, а не идеи завышенной самооценки и самовозвеличивания, которых вообще не наблюдалось на начальных этапах психоза.

Группа больных МБС (34 чел.) включала маниакально-бредовые состояния с бредом величия, которые не удовлетворяли критериям МПС и не сопровождались явлениями измененного самосознания психического «Я». Маниакальный аффект у данной группы пациентов характеризовался относительной гармоничностью триады. Идеаторная ускоренность никогда не достигала крайней степени, не доходила до уровня «скачки идей». Развитие бреда завышенной самооценки происходило в тесной связи с аффективной (маниакальной) симптоматикой. Отмечались преимущественно аффективные механизмы бредообразования с преобладанием наглядно-образного бреда воображения. Лишь на высоте приступа формировались транзиторные картины острого чувственного бреда восприятия. Идеи величия характеризовались относительно конкретной, «приземленной» бытовой фабулой, не достигая мегаломанического масштаба и ограничивались самовозвеличиванием своих способностей, деятельности, не сопровождаясь изменением образа психического «Я». Острый чувственный бред восприятия отличался неразвернутостью, динамичностью, отсутствием четкой бредовой концепции и отражал фабулу самовозвеличивания больных. В большинстве случаев содержание бреда сохраняло конгруэнтный аффекту характер.

В процессе настоящего исследования статистический анализ распределения больных с маниакально-парафренными и маниакально-бредовыми состояниями по их нозологической принадлежности показал ($\chi^2=29,240$, $df=4$, $\chi^2/df=7,31$, $P(\chi^2>29,240)<0,0001$),

что I тип МПС наиболее часто встречался при шизоаффективном психозе (48,6%); II тип МПС чаще наблюдался в рамках приступообразно-прогредиентной шизофрении (63,8%); МБС с бредом величия наблюдались при всех трех заболеваниях, но преимущественно в рамках шизоаффективного психоза (32,5%). В то же время следует отметить, что у больных с биполярным аффективным расстройством наблюдались исключительно маниакально-бредовые состояния, а маниакально-парафренные состояния при данной нозологии не встречались.

Клиника и особенности шизоаффективного психоза, протекающего с маниакально-парафренными и маниакально-бредовыми состояниями с бредом величия

В данной группе больных обследованы 50 женщин (45,8%) от общего числа больных в возрасте от 20 до 46 лет (средний возраст $29,4\pm 6,1$ лет) с продолжительностью заболевания от 1 месяца до 26 лет, в среднем продолжительность болезни составляла $10,4\pm 5,2$ года.

Особенностью преморбидной личностной структуры являлось преобладание сензитивно-шизоидных черт, реже наблюдались истероидные и гипертимные личности.

В 64,3% случаев (32 чел.) тип преморбиды определялся как сензитивный шизоид. Для этих больных были характерны: избирательность в контактах, ранимость, приверженность к соблюдению общественных норм. В подростковом периоде отмечалось заострение описанных особенностей личности, появлялась склонность к утрированному самоанализу, рефлексии и фантазированию.

В 21,9% наблюдений (11 чел.) встречались личности истероидного типа. Таким больным была свойственна капризность, упрямство, стремление быть в центре внимания, нетерпимость к критике, упрямство, что служило почвой для возникновения конфликтов с окружающими. В остальных случаях (13,8% наблюдений; 7 чел.) выявлялось преобладание гипертимных черт личности с присущей им активностью и легкостью в коммуникации, обилием неформальных социальных контактов, поверхностным восприятием жизни, оптимизмом, непродуманностью поступков, авантюризмом. Анализируя степень тяжести и особенности доманифестной личностной структуры следует отметить, что в 70,2% случаев отмечалась акцентуация характера с заострением отдельных черт личности, не приводящая к дезадаптации больных. Еще в 29,8% случаев преморбидные особенности могли быть отнесены к психопатии (расстройству личности), так как приводили к нарушению социальной адаптации различной степени выраженности.

Всем вышеописанным больным на доманифестном этапе были свойственны проявления реактивной лабильности (кратковременные депрессивные или

маниакальные реакции в ответ на психогенные провокации) в виде развития ситуационно-обусловленных биполярных 2–3х-дневных колебаний настроения. В подростковом возрасте нарастала выраженность аффективной лабильности с углублением аффективных нарушений, которые вначале имели черты реактивных, а затем и аутохтонных эндогенных с последующим развитием отчетливых биполярных фазных расстройств. Условно-значимая психогения находила свое отражение лишь на начальных этапах развития аффективных состояний. Во всех наблюдениях наблюдалось отчетливое преобладание маниакального полюса аффекта.

За 2–4 года до манифестации заболевания происходило нарастание глубины и выраженности биполярных аффективных расстройств. Увеличивалась длительность и тяжесть как маниакальных, так и депрессивных расстройств в равной степени. Экзогенные провокации часто уже не находили свое отражение в переживаниях больных и содержании развившейся фазы. В 56,7% случаев возникали зарницы психотических состояний с развитием транзиторных приступов острой деперсонализации с отдельными идеаторными автоматизмами, которые, как правило, редуцировались за несколько дней самостоятельно, без применения психофармакотерапии.

Манифестация заболевания происходила остро, чаще аутохтонно (56,9% наблюдений), реже (43,1%) после воздействия экзогений (психотравмирующая ситуация либо соматогения). Среди маниакально-парафренных состояний при манифестации шизоаффективного психоза преимущественно наблюдались МПС I типа с преобладанием острого чувственного бреда восприятия – 24 больных (48,2%). МПС II типа с преобладанием малосистематизированного интерпретативного бреда были представлены в 9 наблюдениях (18,1%), у остальных 17 больных (33,7%) развивались МБС с бредом величия. На момент обследования у 19 больных (37,9%) развившееся маниакально-парафренное состояние являлось

манифестным, у 31 больного (62,1%) – повторным. Всего наблюдалось 44 приступа маниакально-парафренной структуры. Из них МПС I типа – 31 приступ, МПС II типа – 13 приступов. В маниакально-парафренных состояниях I типа 7 приступов (22,5%) были манифестными, 11 приступов (35,4%) – вторыми, 5 приступов (16,3%) – третьими и 8 приступов (25,8%) – четвертыми. Из маниакально-парафренных состояний II типа 4 приступа (30,7%) были манифестными, 5 приступов (38,4%) – вторыми, 1 приступ – (7,8%) – третьим и 3 приступа (23,1%) – четвертыми. Из МБС с бредом величия 8 приступов (26,6%) были манифестными, 4 приступа (13,4%) – вторыми, 10 приступов (33,4%) – третьими, остальные 8 приступов (26,6%) – четвертыми. Подробное распределение приступов по их последовательности при шизоаффективном психозе отражено в табл. 1. Помимо маниакально-бредовых и маниакально-парафренных состояний, у 6 больных (16,2%) в структуре развившегося манифестного приступа наблюдалось депрессивно-бредовые расстройства. Продолжительность манифестного приступа в рамках шизоаффективного психоза составляла от 3 месяцев до 1 года.

По миновании манифестного состояния дальнейшее течение заболевания происходило прогрессивно в 13 случаях (41,9%) с упрощением картины психоза и переходом заболевания на аффективный уровень в виде простых, чистых маний либо биполярных аффективных фаз. В 16 наблюдениях (51,6%) наблюдалось течение по типу «клише» с сохранением прежней картины бредового и аффективного синдрома в приступах. В двух наблюдениях (6,5%) обнаруживался «прогредиентный» тип течения шизоаффективного психоза с постепенным усложнением и утяжелением клинической картины приступов. Ремиссии при шизоаффективном психозе были продолжительными и имели высокое качество, вплоть до интермиссии. Средняя продолжительность приступа/фазы составляла $7,1 \pm 3,8$ месяцев. Средняя продолжительность ремиссий/интермиссий $30,2 \pm 8,3$ месяца. В 68,3% случаев в ремиссиях наблюдались неглубокие биполярные аффективные колебания, чаще по типу сдвоенных фаз, которые отличала отчетливая сезонность и преобладание продуктивных гипоманий. В 18,8% наблюдений заболевание приобрело континуальный характер течения, который определялся отсутствием ремиссий в течении аффективных расстройств более 3-х лет. Повторные психотические состояния развивались остро, в 59,9% наблюдений под влиянием экзогенных факторов, в остальных 40,1% – аутохтонно. Связь бредовых расстройств с психогенной провокацией утрачивалась. При развитии повторных МПС они сохраняли прежнюю типологическую характеристику синдрома. В личностной структуре больных, по мере течения болезни, у 16 пациенток (51,3%) изменения отсутствовали. Это позволяло предполагать стабилизацию процесса и отсутствие прогредиентности

Таблица 1

Распределение приступов МПС и МБС по их последовательности при ШАП

	МПС I тип	МПС II тип	МБС
	Абс (%)	Абс (%)	Абс (%)
Манифестный (первый приступ)	7 (22,5 %)	4 (30,7 %)	8 (26,6 %)
Второй приступ	11 (35,4 %)	5 (38,4 %)	4 (13,4 %)
Третий приступ	5 (16,3 %)	1 (7,8 %)	10 (33,4 %)
Четвертый приступ	8 (25,8 %)	3 (23,1 %)	8 (26,6 %)
Всего приступов	31 (100 %)	13 (100 %)	30 (100 %)

в течении заболевания, что, в известной степени, сближало динамику шизоаффективного психоза с аффективным. У остальных 15 больных (48,7%) в личностной структуре происходили некоторые изменения: отмечалось нарастание черт эгоцентризма, ригидности, рационализма. У больных появлялся известный прагматизм в отношении с друзьями и близкими с концепцией «щажения», нежеланием подвергать себя эмоциональному напряжению. Несмотря на сохраняющийся круг социальных связей, больные становились все более избирательными в общении, фиксированными на состоянии своего психического здоровья. Все эти изменения нередко приводили к конфликтам на работе, что являлось почвой для их увольнений.

Согласно данным патопсихологического исследования описанная группа больных занимает промежуточное положение по показателям негативных расстройств между приступообразно-прогредиентной шизофренией и биполярным аффективным расстройством [11].

При катamnестическом обследовании больных с шизоаффективным психозом было установлено, что утрата трудоспособности с установлением инвалидности II группы имела место в 4,8% наблюдений, инвалидности III группы – в 12,7%; у 36,4% пациентов наблюдалось трудоустройство со снижением профессионального уровня. Из 50 больных не работало 19 человек (37,8%), однако они сохраняли бытовую трудоспособность, выполняя домашнюю работу и полностью обслуживая себя. Квалифицированными видами труда было занято лишь 15 больных (30,2%). Анализ уровня образования при данном виде эндогенных приступообразных психозов показал, что 23 пациента (46,6%) имели высшее образование и лишь 6 больных (12,3%) не смогли закончить обучение в ВУЗе. Семейное положение не имело явных различий: процент разведенных пациенток достигал 15,9%, больные, состоявшие в браке, составляли 29,1%. По результатам оценки уровня функционирования по шкале GAF, у больных данной группы среднее значение во время манифестации заболевания составляло $33,4 \pm 6,8$ баллов, а в период ремиссии – $78,1 \pm 3,6$ баллов. Таким образом, в период ремиссий пациентки сохраняли достаточно высокий уровень социальной и трудовой адаптации и качества жизни.

Клиника и особенности приступообразно-прогредиентной шизофрении, протекающей с маниакально-парафреническими и маниакально-бредовыми состояниями с бредом величия

В данной группе больных обследовано 48 женщин (44,1%) от общего числа больных в возрасте от 18 до 50 лет (средний возраст $26,5 \pm 4,5$ года) с продолжительностью заболевания от 1 месяца до 30 лет, в среднем продолжительность болезни составляла $10,4 \pm 2,8$ лет.

В преморбидных особенностях пациенток этой когорты мы наблюдали полное отсутствие лиц с гипертимными чертами. Преморбидно личность больных данной группы преимущественно относилась к кругу шизоидов. В 62,5% случаев (30 чел.) преобладал экспансивный радикал с характерной высокой работоспособностью, выраженной практичностью, осторожностью, прагматичной расчетливостью и рационализмом. Круг общения у них отличался крайней ограниченностью, близких друзей вообще не было из-за сниженной эмпатии и отсутствия такта и пластичности в общении с окружающими. В остальных 37,5% случаев (18 чел.) пациентки соответствовали преморбидным особенностям шизоидно-сензитивного типа с характерной для них повышенной чувствительностью, впечатлительностью, ранимостью в сочетании с бедностью эмоций, отгороженностью и склонностью к аутизации. Анализируя степень тяжести и особенности доманифестной личностной структуры следует отметить, что в 44,4% наблюдений уровень личностных особенностей достигал степени психопатии. В 30,5% – доманифестные особенности преморбиды соответствовали постпроцессуальным изменениям с сочетанием шизоидных черт и характерных для личностных изменений при шизофрении эмоциональной дефицитарности, чужаковатости, особенностей мышления. В 25,1% наблюдений отмечалась лишь акцентуация личности.

Доманифестный период заболевания характеризовался в этой группе больных значительным полиморфизмом симптоматики. Так, в одних случаях наблюдалась аутохтонная лабильность настроения, проявлявшаяся в виде атипичных биполярных аффективных колебаний (21 чел. – 43,7%). В других случаях, напротив, доманифестный период протекал с преобладанием невротоподобной и психопатоподобной симптоматики, а также сверхценных расстройств, что, в известной мере, было похоже на малопрогредиентное течение эндогенного процесса (27 чел. – 56,3 %).

С детских лет у 16 больных (33,3%) наблюдались невротоподобные нарушения, обычно в виде фобий (страх темных помещений, одиночества, смерти близких, колдунов, «чудовищ», «домовых»). Реже отмечалась обсессивная симптоматика в виде навязчивых мыслей, сомнений и представлений (4 чел. – 8,3%). В остальных 36,7% случаях развитие форпост-симптоматики сопровождалось отдельными неразвернутыми транзиторными проявлениями психических автоматизмов, галлюцинаций, параноидной симптоматики, а также деперсонализации. Больные высказывали опасения о возможном проникновении посторонних в квартиру/дом/комнату, они ощущали присутствие посторонних (Anwesenheit – феномен воплощенного присутствия по К. Jaspers, 1923), видели отдельные силуэты и образы, считали, что за ними могут наблюдать «бесплотные духи».

Данные явления были преходящими и обратимыми и, как правило, возникали в периоде засыпания, не сопровождаясь обращениями к врачу и грубыми нарушениями поведения.

В пубертатном и юношеском возрасте в ответ на воздействие психогений (смена привычного уклада жизни, адаптация в новом коллективе, конфликты в семье, неразделенная любовь, развод родителей) либо соматогений развивались атипичные биполярные аффективные расстройства, имеющие неотчетливые границы, затяжной характер с тенденцией к переходу в континуальное течение. Данные состояния отличались неразвернутостью, а также вариабельностью длительности течения от нескольких месяцев до, реже, лет. С течением времени доля реактивной составляющей в развитии данных состояний утрачивалось с переходом в полностью аутохтонное течение болезни. На высоте подобных атипичных циклотимоподобных аффективных фаз могла наблюдаться неразвернутая транзиторная психотическая симптоматика, а также психопатоподобные расстройства, часто с расторможенностью влечений. В гипоманиакальных состояниях преобладала не столько выраженность собственно тимического компонента, сколько повышение двигательной активности, психопатоподобное поведение с раздражительностью, конфликтностью, оппозиционностью, протестностью, промискуитетом, склонностью к аддикциям. Субдепрессии имели апато-адинамическую структуру с блеклостью аффекта, выраженной сонливостью, повышенной утомляемостью, слабостью, трудностями концентрации внимания и отчетливыми когнитивными нарушениями, в их структуре нередко развивались обсессивно-фобические и сверхценные дисморфофобические расстройства. За 2–3 года до манифестации заболевания отмечалось усложнение клинической картины за счет возникновения нестойких бредовых идей отношения, преследования, любовного и эротического содержания, ревности. В 10,2% наблюдений выявлялись рудиментарные транзиторные проявления синдрома Кандинского-Клерамбо, в виде психических автоматизмов, бреда воздействия, порчи и сглаза. В 34,5% у больных наблюдались сверхценные увлечения метафизической направленности – йога, парапсихология, эзотерика.

Манифестация заболевания развивалась остро, чаще аутохтонно (73,2%), реже (26,8%) – после воздействия разного рода экзогенных вредностей. Среди маниакально-парафренных состояний при манифестации приступообразно-прогредиентной шизофрении преимущественно наблюдались МПС II типа с преобладанием малосистематизированного интерпретативного бреда – 27 больных (56,4%). МПС I типа с преобладанием острого чувственного бреда восприятия были представлены в 13 наблюдениях (27,1%), у остальных 8 больных (16,5%) развивались МБС с бредом величия. На момент обследования

у 14 больных (29,1%) развившееся маниакально-парафренное состояние являлось манифестным, у 34 больных (70,9%) – повторным. Всего наблюдалось 52 приступа маниакально-парафренной структуры. Из них маниакально-парафренных состояний I типа – 14 приступов, маниакально-парафренных состояний II типа – 38 приступов. В маниакально-парафренных состояниях I типа 5 приступов (35,7%) были манифестными, 3 приступа (21,4%) – вторыми, 5 приступов (35,7%) – третьими и 1 приступ (7,2%) – четвертым. Из маниакально-парафренных состояний II типа 9 приступов (23,6%) были манифестными, 14 приступов (36,8%) – вторыми, 10 приступов (26,4%) – третьими и 5 приступов (13,2%) – четвертыми. Из маниакально-бредовых состояний с бредом величия 3 приступа (25,1%) были манифестными, 2 приступа (16,5%) – вторыми, 4 приступа (33,3%) – третьими, остальные 3 приступа (25,1%) – четвертыми по счету. Подробное распределение приступов по их последовательности при приступообразно-прогредиентной шизофрении отражено в табл. 2. Помимо маниакально-бредовых и маниакально-парафренных состояний, у 8 больных (22,3%) в структуре развившегося манифестного приступа наблюдались депрессивно-бредовые расстройства, в 7 наблюдениях (19,4%) – галлюцинаторно-параноидное, а у 4 больных (11,1%) – кататонно-галлюцинаторное. Манифестное онейроидно-кататоническое состояние наблюдалось лишь у 1 больного (2,7%). Средняя продолжительность манифестного приступа в рамках приступообразно-прогредиентной шизофрении составляла от 5 до 16 месяцев.

Таблица 2

Распределение приступов МПС и МБС по их последовательности при приступообразно-прогредиентной шизофрении

	МПС I тип	МПС II тип	МБС
	Абс (%)	Абс (%)	Абс (%)
Манифестный (первый приступ)	5 (35,7 %)	9 (23,6 %)	3 (25,1 %)
Второй приступ	3 (21,4 %)	14 (36,8 %)	2 (16,5 %)
Третий приступ	5 (35,7 %)	10 (26,4 %)	4 (33,3 %)
Четвертый приступ	1 (7,2 %)	5 (13,2 %)	3 (25,1 %)
Всего приступов	14 (100 %)	38 (100 %)	12 (100 %)

По миновании манифестного приступа заболевание лишь в трех случаях (8,8%) протекало регрессивно, с упрощением клинической картины психоза и переходом на аффективный уровень в виде биполярных фазных расстройств с неразвернутыми транзиторными психотическими включениями. В 10 наблюдениях (29,4%) болезнь протекала по типу «клише» с сохранением одной и той же психопатологической картины в приступах. В 21 случае

(61,8%) обнаруживался «прогредиентный» тип течения с нарастанием позитивной симптоматики и/или личностных изменений. Чередование приступов было нерегулярным, в среднем наблюдалось 0,63 приступа в год, интервал между ними разнился от 6 месяцев до 3 лет. В межприступных периодах, как правило, сохранялся резидуальный бред в виде рудиментарных проявлений психических автоматизмов и вербального псевдогаллюциноза. Средняя продолжительность приступов составляла 8,6 месяца. Средняя продолжительность ремиссий 15,8 месяца. У 17,1% больных сохранялось «бредовое мировоззрение», которое проявлялось в виде особой системы взглядов и убеждений религиозного или мистического содержания, основанных на бредовой фабуле приступа. В личности больных происходили выраженные изменения, представленные снижением продуктивности, нарастанием эмоционального оскуднения, аутистических личностных черт, появлением эмоциональной парадоксальности и чужаковости, сужением круга интересов и социальных связей, вплоть до полного отсутствия потребности в межличностном взаимодействии. Выявлялись специфические процессуальные нарушения мышления (шперрунг, разноплановость). Деятельность больных постепенно приобретала монотонный характер с выраженной стереотипностью жизненного уклада. Родные отмечали у пациенток такие особенности, как эмоциональная неадекватность и несдержанность.

По данным экспериментально-психологического исследования наибольшая выраженность негативной симптоматики обнаружена у пациентов с данным типом течения эндогенных приступообразных психозов [11].

На момент катamnестического наблюдения было установлено, что в данной группе больных было наиболее выраженным снижение профессионального уровня при трудоустройстве (76,8%), также наблюдалась утрата трудоспособности, с оформлением в 25,2% наблюдений 2 группы инвалидности и в 12,7% – инвалидности 3 группы. Из 48 больных не работало 28 человек (58,3%), однако они сохраняли, хотя и сниженную, бытовую трудоспособность, частично выполняя домашнюю работу и не полностью обслуживая себя. Квалифицированными видами труда было занято лишь 9 больных (18,7%). Анализ уровня образования при данном виде эндогенных приступообразных психозов обнаружил наиболее низкие результаты – 65,8% обследованных не смогли окончить ВУЗ, лишь 21,2% больных имели высшее образование. В данной группе количество разведенных пациенток достигало 20,1%; больные, состоявшие в браке, составляли 14,8%.

По результатам оценки уровня функционирования по шкале GAF у больных данной группы среднее значение во время манифестации заболевания составляло $26,9 \pm 9,4$ баллов, а в период ремиссии – $70,3 \pm 10,4$ баллов. Таким образом, у больных присту-

пообразно-прогредиентной шизофренией заболевание протекало значительно тяжелее ($p=0,0037$) и отличалось более выраженной социально-трудовой дезадаптацией в период ремиссии по сравнению с больными шизоаффективным психозом.

Клиника и особенности биполярного аффективного расстройства, протекающего с маниакально-бредовыми состояниями с бредом величия

В данной группе больных обследовано 11 женщин (10,1%) от общего числа больных от 18 до 42 лет (средний возраст $35,2 \pm 9,6$ лет) с длительностью течения заболевания от 1 года до 13 лет и количеством приступов от 1 до 5. Особенности преморбидной структуры личности больных являлось преобладание гипертимных, эмоционально-лабильных и истероидных личностных типов.

В 45,4% наблюдений (5 чел.) личностный склад соответствовал гипертимному типу с гипербобщительностью, чрезмерной самостоятельностью, смелостью, склонностью к озорству и проказам. В 45,4% наблюдений (5 чел.) выявлялся эмоционально-лабильный тип личности с чередованием общительности, повышенной активности, неоправданного оптимизма с периодами вялости, слабости, снижением жизненного тонуса, ранимости, неуверенности в себе в течение одних суток. Обращала на себя внимание синтонность больных, часто сочетающаяся с психастеническими чертами и сензитивностью, а также чувствительностью и впечатлительностью. У остальных 9,2% мы наблюдали истероидный тип личности с жадой признания, потребностью в получении внимания, повышенной эмоциональной возбудимостью, демонстративностью, театральностью. Анализируя степень тяжести и особенности доманифестной личностной структуры, следует отметить, что в 81,8% (9 чел.) отмечалась акцентуация характера с заострением отдельных черт личности, не приводившая к дезадаптации больных в социуме. Еще в 18,2% (2 чел.) преморбидные особенности личности относились к психопатии с явлениями антисоциального и делинквентного поведения, нарушением социальной и трудовой адаптации.

В доманифестном периоде имели место стертые циклотимоподобные аффективные колебания, которые отчетливо коррелировали с характером аффективных расстройств в манифестной и последующих фазах. Колебания настроения возникали преимущественно (в 76,9%) после личностно значимых психогений: финансовый крах, смерть родственника, распад семьи, увольнение с работы. С подросткового возраста происходило усложнение, а также усиление интенсивности данных расстройств с развитием уже отчетливых биполярных аффективных фаз.

За 2–4 года до манифестации заболевания отмечалось нарастание выраженности фазных аффективных нарушений. На первый план постепенно

выходили типичные маниакальные расстройства с гармоничной триадой. Для депрессивных состояний были характерны проявления сверхценной дисморфофобии, ипохондрии, а, в ряде случаев, формирование сверхценного отношения к своему здоровью с увлечением оздоровительными мероприятиями – йогой, восточной медициной, особыми диетами («ипохондрия здоровья»). Постепенно экзогенные провокации утрачивали свою роль, появлялась отчетливая аутохтонность развития фаз, часто с их сезонным характером.

Манифестация заболевания развивалась обычно аутохтонно (81,2%), значительно реже (18,8%) – после психогений. В 6 наблюдениях (54,5%) МБС, протекавшие с бредом величия, являлись манифестными, у остальных 5 больных (45,5%) подобные состояния развивались в рамках повторных фаз. В 2 наблюдениях (18,1%) среди повторных фаз, развившееся МБС с бредом величия, было третьим по счету, еще в 3-х (27,2 %) – четвертым. Помимо маниакально-бредовых состояний, у 1 больного (9,1%) манифестным являлось депрессивно-бредовое состояние, еще 1 больной (9,1%) перенес в анамнезе смешанное аффективное состояние. Длительность МБС с бредом величия варьировала от 1 недели до 5 месяцев. Средняя продолжительность манифестной фазы в рамках биполярного аффективного расстройства составляла от 3 до 6 месяцев.

По миновании маниакально-бредового состояния с бредом величия дальнейшее течение заболевания в трех наблюдениях (60,0%) протекало по типу «клише» с сохранением прежней клинической картины в каждой последующей фазе, в остальных двух (40,0%) – регрессиентно с переходом болезни на чисто аффективный уровень расстройств. Идеи величия были полностью обратимы и редуцировались вместе с маниакальной симптоматикой после перенесенной фазы. Тимический компонент сохранял свою выраженность и яркость в повторных маниакальных состояниях. Интермиссии при аффективном психозе были стойкими, продолжительными и имели периодический характер. Средняя продолжительность фаз составляла 6,7 месяца, средняя продолжительность интермиссий – 25,4 месяца. Обнаруживалась отчетливая сезонность аффективных расстройств с преимущественным развитием маний в весенне-летний период, а депрессий – в осенне-зимний. Выявленная сезонность сохранялась лишь на протяжении 5–7 лет болезни, а затем постепенно сглаживалась. На отдаленных этапах катамнеза с течением времени депрессивная симптоматика в структуре фаз сокращалась по длительности, а продолжительность маниакальных расстройств, напротив, увеличивалась. При переходе из одной фазы в другую могли развиваться кратковременные периоды, представленные смешанными аффективными состояниями с длительностью от 2 недель до 2 месяцев. На год болезни в среднем приходилось 0,67 фазы.

В личности больных, по мере течения болезни, в 20,0% мы не наблюдали каких-либо изменений, что отражало полное отсутствие прогрессиентности в динамике заболевания. В 40,0% случаев мы фиксировали незначительное заострение преморбидных черт, при этом сохранялся достаточно высокий уровень социальной адаптации, профессиональная карьера больных была успешной, но нестабильной, с частой сменой мест работы.

По данным экспериментально-психологического исследования у больных данной группы выявлено отсутствие каких-либо нарушений по большинству показателей патопсихологического синдрома [11].

При катamnестическом обследовании больных с биполярным аффективным расстройством было установлено, что трудоустройство со снижением профессионального уровня происходило лишь в 18,2%, утраты трудоспособности, оформления группы инвалидности не происходило ни в одном из наблюдений. Из 11 больных не работало 5 человек (18,2%), однако пациентки полностью справлялись с ведением домашнего хозяйства и самообслуживанием, имели широкий круг общения. Квалифицированными видами труда было занято 9 больных (81,8%). При анализе уровня образования, при данном виде эндогенных приступообразных психозов, все 11 пациентов (100%) имели высшее образование. Процент больных, состоявших в браке, составлял 63,6%, остальные 36,4% в браке не состояли. Разводов в этой группе зафиксировано не было.

По результатам оценки уровня функционирования по шкале GAF у больных данной группы среднее значение во время манифестации заболевания составляло $49,1 \pm 7,7$ баллов, а в период ремиссии – $89,5 \pm 2,3$ баллов. Таким образом, у больных биполярным аффективным расстройством болезнь протекала значимо ($p=0,004$) легче, по сравнению с группами шизоаффективного психоза и приступообразно-прогрессиентной шизофрении, с сохранением наиболее высокого уровня социально-трудовой адаптации и качества жизни в интермиссиях.

Заключение

Таким образом, при изучении особенностей течения эндогенных приступообразных психозов, протекающих с маниакально-парафреничными и маниакально-бредовыми состояниями с бредом величия в приступах, были обнаружены корреляции изучаемых нозологических форм с выделенными нами типологическими разновидностями маниакально-парафреничных и маниакально-бредовых состояний с бредом величия.

Установлено, что клиническая типология маниакально-парафреничных состояний является прогностически значимой и несет информацию о дальнейшей динамике заболевания.

I тип МПС (с преобладанием острого чувственного бреда восприятия) характеризуется полиморфизмом,

динамичностью клинической картины приступа и относительно малой продолжительностью. При развитии подобного психоза выявлен относительно благоприятный прогноз течения болезни с умеренной выраженностью личностных изменений в ремиссиях, что позволяет, в большинстве случаев, диагностировать у больных данной группы шизоаффективное расстройство.

II тип МПС (с преобладанием малосистематизированного интерпретативного бреда) характеризуется относительной стабильностью психопатологических проявлений на протяжении психоза, склонностью к затяжному течению приступов, формированием резидуального бреда или развитием непрерывных бредовых расстройств. Характерен неблагоприятный

прогноз и значительная выраженность личностных изменений в ремиссиях, что позволяет диагностировать у большинства больных данной группы приступообразно-прогредиентный эндогенный процесс.

При исследовании больных с маниакально-бредовыми состояниями с бредом величия, не отвечавших критериям парафренного синдрома, было выявлено преобладание наглядно-образного бреда воображения и установлен преимущественно благоприятный прогноз течения заболевания с практическим отсутствием или незначительной выраженностью личностных изменений, что позволило диагностировать в большей части случаев шизоаффективное, а у ряда пациентов – биполярное аффективное расстройство.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бологов П.В. Типологическая характеристика манифестных состояний шизоидоминантной формы шизоаффективного психоза // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 1998. № 6. С. 14–18.
2. Зозуля С.А., Сизов С.В., Олейчик И.В., Ключник Т.П. Клинико-психопатологические и иммунологические особенности маниакально-бредовых (в том числе маниакально-парафренных) состояний, протекающих с бредом величия // Социальная и клиническая психиатрия. 2019. № 4. С. 5–13.
3. Корнев А.Н. Клиническая дифференциация манифестных шизоаффективных психозов с преобладанием аффективных расстройств // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 1994. Т. 94. С. 45–49.
4. Омельченко М.А. Юношеский эндогенный психоз с маниакально-бредовой структурой первого приступа // Психиатрия. 2010. № 5. С. 5–16.
5. Пантелеева Г.П., Бологов П.В. Клинико-нозологический подход к диагностике шизоаффективного психоза // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2002. № 9. С. 27–31.
6. Пашковский В.Э. Клинические особенности бреда мессиянства при психических расстройствах шизофренического спектра // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2006. № 4. С. 15–20.
7. Соколова Б.В. К клинике и психопатологии острых парафренных состояний // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 1968. № 5. С. 754–758.
8. Субботская Н.В. Психопатология острого парафренного синдрома и его типологические варианты // Психиатрия. 2005. № 5. С. 26–31.
9. Соколов А.В. Психопатологические особенности бреда преувеличенной самооценки в картине эндогенных маниакально-бредовых состояний // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2012. № 2. С. 18–24.
10. Сизов С.В. Клинико-психопатологическая дифференциация эндогенных маниакально-парафренных состояний // Психиатрия. 2019. № 3. С. 30–37.
11. Сизов С.В., Мелешко Т.К., Олейчик И.В. Особенности негативных личностных изменений у больных с различной структурой маниакально-парафренных состояний // Психиатрия. 2019. № 4. С. 30–38.
12. Casanova M. The Pathology of Paraphrenia // Curr. Psychiatry Rep. 2010. Vol. 12. P.196–201.
13. Jacobowski N. Delirious mania: detection, diagnosis, and clinical management in the acute setting // J. Psychiatr. Pract. 2013. Vol. 19. P. 15–28.
14. Winokur G., Scharfetter C., Angst J. A Family Study of psychotic symptomatology in schizophrenia, schizoaffective disorder, unipolar depression and bipolar disorder // Eur. Arch. Psychiatry Neurol. Sci. 1985. N 5. P. 95–99.

КЛИНИКА И ТЕЧЕНИЕ ЭНДОГЕННЫХ ПРИСТУПООБРАЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С КАРТИНОЙ МАНИАКАЛЬНО-ПАРАФРЕННЫХ И МАНИАКАЛЬНО-БРЕДОВЫХ СОСТОЯНИЙ С БРЕДОМ ВЕЛИЧИЯ

И.В. Олейчик, С.В. Сизов, А.С. Морева, И.Ю. Никифорова, П.А. Баранов

Цель: изучить (в сравнительном аспекте) клинические особенности и провести нозологическую оценку заболеваний, протекающих с маниакально-парафренными синдромами различной типологической структуры и маниакально-бредовыми состояниями с бредом величия.

Всего было обследовано 109 больных женского пола в возрасте от 18 до 55 лет (средний возраст—33,6±5,9 лет), из них 75 были включены в группу маниакально-парафренных (МПС), остальные 34 – в группу маниакально-бредовых состояний с бредом величия (МБС). 31 больная вошла в катamnестическую группу (28,4%) и 78 пациенток составили клиническую группу (71,6%). Длительность катamnестического наблюдения после манифестации заболевания составляла от 1 года до 35 лет (в среднем составляла 8,7 лет±6,6 года). У больных были диагностированы следующие нозологические формы: биполярное аффективное расстройство (F31.2 – 11 пациенток), приступообразная шизофрения (F20.01–3 – 48 пациенток) и шизоаффективное расстройство (F25.0 – 50 пациенток).

Методы. В исследовании были использованы клинико-психопатологический, клинико-катamnестический и психометрический методы. В рамках последнего больные оценивались по шкалам PANSS, YMRS, GAF. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы STATISTICA 10.0 для Windows OS.

Результаты. В результате проведенного исследования была установлена взаимосвязь выделенных типологических вариантов МПС и МБС с разновидностями течения эндогенных приступообразных психозов. Так, I тип маниакально-парафренных состояний с преобладанием острого чувственного бреда восприятия наблюдался преимущественно при шизоаффективном психозе (48,6%); II тип маниакально-парафренных состояний с доминированием малосистематизированного интерпретативного бреда чаще отмечался в течении приступообразно-прогредиентной шизофрении (63,8%); маниакально-бредовые состояния с бредом величия, не отвечавшие критериям парафренного синдрома, характеризовались преобладанием наглядно-образного бреда воображения и имели место при всех трех заболеваниях, но преимущественно в рамках шизоаффективного психоза (32,5%). В то же время следует отметить, что у больных с биполярным аффективным расстройством наблюдались исключительно маниакально-бредовые состояния с бредом величия, а маниакально-парафренные состояния при данной нозологии не встречались.

Выводы. Особенности течения и прогноз эндогенных приступообразных психозов, протекающих с маниакально-парафренными и маниакально-бредовыми состояниями с бредом величия, в значительной степени определяются типологическим вариантом синдрома. Установлена различная нозологическая предпочтительность МПС и МБС, которые могут развиваться как при приступообразно-прогредиентной шизофрении, так и при шизоаффективном психозе и биполярном расстройстве и, соответственно, имеют разный прогноз.

Ключевые слова: преморбид, манифестный этап, ремиссия, интермиссия, маниакально-парафренные состояния, маниакально-бредовые состояния, бред величия, типология, приступообразная шизофрения, шизоаффективный психоз, биполярное аффективное расстройство.

CLINICAL PICTURE AND COURSE OF ENDOGENOUS ATTACK-LIKE DISEASES WITH MANIC-PARAPHRENIC AND MANIC-DELUSIONAL STATES WITH DELUSIONS OF GRANDEUR

I.V. Oleichik, S.V. Sizov, A.S. Moreva, I.Y. Nikiforova, P.A. Baranov

Objective: To study, in a comparative aspect, the clinical features and conduct a nosological assessment of diseases occurring with manic-paraphrenic syndromes of various typological structures and manic-delusional states with delusions of grandeur.

A total of 109 female patients aged 18 to 55 years (mean age – 33.6±5.9 years) were examined by clinical-catamnestic and clinical-psychopathological methods, 75 of them were included in the group of manic-paraphrenic states (MPS), the remaining 34 - in the group of manic-delusional states with delusions of grandeur (MBS). 31 patients were included in the catamnestic group (28.4%) and 78 patients were in the clinical group (71.6%), the duration of catamnestic follow-up after the manifestation of the disease was from 1 year to 35 years (on average, 8.7±6.6 years). Patients were diagnosed with the following nosological forms: bipolar affective disorder (F31.2 – 11 patients), paroxysmal schizophrenia (F20.01-3 – 48 patients) and schizoaffective disorder (F25.0 – 50 patients).

Methods: The study used clinical-psychopathological, clinical-catamnestic and psychometric methods. In the latter case, patients were evaluated on the PANSS, YMRS, and GAF scales. Statistical processing of the obtained data was performed using the program STATISTICA 10.0 for Windows OS.

Results: As a result of the study, the relationship of the selected typological variants of MPS and MBS with the varieties of the course of endogenous paroxysmal psychoses was established. Thus, 1 type of

manic-paraphrenic states with a predominance of acute sensory delusions of perception was observed mainly in schizoaffective psychosis (48.6%); 2 type of manic-paraphrenic states with a predominance of poorly systematized interpretive delusions was more often observed during paroxysmal-progressive schizophrenia (63.8%); manic-delusional states with delusions of grandeur that did not meet the criteria of paraphrenic syndrome were characterized by the predominance of visual-imaginative delusions of imagination and were observed in all three diseases, but mainly in the framework of schizoaffective psychosis (32.5%). At the same time, it should be noted that in patients with bipolar affective disorder, only manic-delusional states with delusions of grandeur were observed, and manic-paraphrenic states were not found in this nosology.

Conclusions: Features of the course and prognosis of endogenous attack-like psychoses that occur with manic-paraphrenic and manic-delusional states with delusions of grandeur are largely determined by the typological variant of the syndrome. Different nosological preferences of MPS and MBS have been established, which can develop both in shift-like schizophrenia, and in schizoaffective psychosis and bipolar disorder and, accordingly, have a different prognosis.

Key words: premorbid, domanifest stage, remission, intermission, manic-paraphrenic states, manic-delusional states, delusion of grandeur, typology, shift-like schizophrenia, schizoaffective psychosis, bipolar affective disorder.

Олейчик Игорь Валентинович – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, отдел по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва; e-mail: i.oleichik@mail.ru

Сизов Степан Владимирович – научный сотрудник, отдел по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва; e-mail: sizov.stepan@list.ru

Морева Александра Сергеевна – младший научный сотрудник, отдел по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва; e-mail: jasonlee@yandex.ru

Никифорова Ирина Юрьевна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, отдел по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва; e-mail: inikiforova.art@gmail.com

Баранов Петр Александрович – кандидат медицинских наук, научный сотрудник, отдел по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва; e-mail: pab1960@mail.ru

ОТДЕЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ И СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ С БИПОЛЯРНЫМ АФФЕКТИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ, ОБРАЩАЮЩИХСЯ ЗА ГРУППОВЫМИ ФОРМАМИ ПСИХОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

**А.В. Палин¹, А.С. Слюсарев², А.Ф. Пожарская¹, М.Ю. Козлов¹,
Е.Д. Иваницкая³, А.А. Матерухина³**

¹ГБУЗ ДЗМ Психиатрическая клиническая больница №4 им. П.Б.Ганнушкина

²ГВКГ им. акад. Н.Н.Бурденко

*³Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М.Сеченова*

В настоящее время среди специалистов, работающих с самыми разными спектрами психической патологии, отмечается повышение интереса к формам психологической помощи и, как следствие, активный рост количества исследований, демонстрирующих доказательства эффективности психотерапии. В частности, изучается влияние различных психосоциальных интервенций при биполярном расстройстве (БАР). Следуя принципу личностно-социального восстановления, при лечении психических расстройств необходимо не только скорректировать биологические проявления болезни, но и добиться удовлетворительного уровня социальной, профессиональной и личностной адаптации к болезни. Для этих целей создаются современные протоколы индивидуальной и групповой психотерапии. Одними из наиболее изученных подходов являются интерперсональная и социальная ритм-терапия (Interpersonal and Social Rhythm Therapy – IPSRT) и диалектико-поведенческая терапия (Dialectical-Behavior Therapy – DBT). Диалектическая поведенческая терапия в групповом формате представляет собой тренинг навыков, состоящий из 4 блоков: навыков осознанности, перенесения дистресса, регуляции эмоций и межличностной эффективности. Межличностная и социальная ритм-терапия нацелена на поддержание регулярного ежедневного ритма сна и бодрствования, приема пищи и упражнений, а также профилактику и решение межличностных конфликтов с активным привлечением членов семьи и близкого окружения. Доказан положительный эффект на качество и длительность ремиссий, приверженность к лечению, улучшение качества жизни интерперсональной и

социальной ритм-терапии при биполярном расстройстве I [4, 5, 16] и II типа [10, 18, 19] у взрослых, а также при терапии БАР у подростков [9]. Сходные результаты демонстрирует диалектико-поведенческая терапия [7, 8, 10, 20], изначально созданная для лечения пограничного личностного расстройства, хорошо зарекомендовала себя, как способ коррекции эмоциональных нарушений у пациентов с БАР, часто демонстрирующих коморбидность с пограничным расстройством личности, либо обнаруживающих значительное количество пограничных личностных черт и поведенческих паттернов [12, 13].

Пациенты с биполярным расстройством демонстрируют достаточно высокий уровень социальной адаптации. Из эпидемиологических исследований известно, что встречаемость БАР среди пациентов с низким социально-экономическим статусом гораздо ниже, чем при шизофрении [3]. Высокий уровень включенности в социальные взаимодействия ставит проблему стигматизации, отрицания диагноза и необходимости длительной противорецидивной терапии на первый план. Данные указывают, что озабоченность стигмой, связанной с установлением диагноза психического расстройства, является предиктором снижения социальных интеракций вне семьи, ощущения психологической изоляции и общего снижения адаптации в социуме, отслеженного в течение 7 месяцев после установления диагноза БАР [14]. У пациентов этой группы также отмечается выраженное снижение уровня автономности и уменьшение количества интерперсональных (личных, дружеских) отношений [21]. Кроме социальных последствий, биполярное расстройство приводит к ухудшению когнитивного функциони-

рования, что требует своих стратегий ремедиации и влияет на качество социального и профессионального функционирования [1].

Результаты исследования коморбидных расстройств при БАР указывают на частое присоединение расстройств тревожного спектра, таких как изолированные фобии, обсессивно-компульсивное и паническое расстройство, что связывают как с генотипическими, так и с социальными, особенно семейными факторами [6]. В представленных нами направлениях психотерапии (DBT и IPSRT) для коррекции симптомов невротического регистра применяются психообразовательные и коррекционные модули «регуляции эмоций», «перенесения дистресса», а также стратегии эффективной межличностной коммуникации и поддержания удовлетворительных интерперсональных отношений (interpersonal skills). Важно отметить, что регулярная оценка актуальной социальной и клинической динамики состояния пациентов в процессе групповой психотерапии помогает планированию дальнейших стратегий реабилитации и гибкости подхода к динамическим групповым процессам и индивидуальным особенностям участников группы.

Целью настоящего исследования было изучение отдельных клинических и социальных характеристик, имеющих отношение к психотерапевтическим целям и задачам, на выборке пациентов с биполярным аффективным расстройством, обращающихся за групповой психотерапевтической помощью.

Методы

Для изучения клинических и социальных характеристик были выбраны следующие психометрические и скрининговые тесты – опросник выраженности психопатологической симптоматики (SCL-90-R), шкала депрессии Бека (BDI), опросник гипомании (HCL-32), шкала диагностики расстройств биполярного спектра (BSDS), шкала Альтмана для самооценки мании, шкала субъективного ощущения одиночества (UCLA Loneliness Scale), опросник для изучения самооценки социальной значимости болезни А.И.Сердюка, методика диагностики уровня социальной фрустрированности Л.И.Вассермана. В исследовании приняли участие 20 пациентов с БАР, проходящих групповой тренинг навыков диалектико-поведенческой терапии и групповой интерперсональной и социальной ритм-терапии в амбулаторных условиях на коммерческой основе в нескольких медицинских учреждениях Москвы. Критериями включения являлись: 1) диагностированное биполярное аффективное расстройство (F.31, F.31.7), 2) возраст от 18 до 45 лет. 3) Информированно-мотивированное согласие на участие в тренинге. Исключались участники с наличием расстройств шизофренического спектра, органических психических расстройств или выраженных когнитивных нарушений, синдромом зависимости от алкоголя или

других психоактивных веществ, наличием тяжелых соматических расстройств в фазе обострения, коморбидными расстройствами личности в стадии декомпенсации (исключая расстройства кластера В – гистрионные, эмоционально-неустойчивые расстройства). Все получавшие помощь, подписывали договор об оказании платных услуг по правилам коммерческих медицинских организаций, само анкетирование было анонимным и не содержало персональной информации об участниках. Социально-демографические характеристики: выборка с преобладанием лиц женского пола, составлявших 2/3 испытуемых, возрастной диапазон 21–35 лет, преобладание лиц с высшим/неоконченным высшим образованием, социально-экономический статус средний/выше среднего. Данные о длительности заболевания и количестве предшествующих фаз не использовались в ходе исследования.

Результаты

Средние баллы, установленные по клиническим скрининговым шкалам, демонстрируют соответствие выборки критериям включения в специализированные реабилитационные программы. В опросниках участники отмечали значительное количество имеющих место симптомов биполярного расстройства. Биполярный индекс по тесту HCL-32 равен ($M=23,1$, $SD=7,0646$) при средних результатах 18,15 баллах для БАР I типа и 17,28 для БАР II типа [19]. Схожие результаты были получены по тесту BSDS ($M=12,3$, $SD=5,357$), оптимальный балл, по данным автора методики S.Nassir Ghaemi, предложенный для диагностики биполярного расстройства, равен 13. Таким образом, при известных трудностях дифференциальной диагностики биполярного расстройства участники групп показывают достаточный уровень соответствия количественным критериям.

Результаты шкалы Альтмана для самооценки мании указывают на отсутствие актуальных симптомов повышения эмоционального фона ($M=1,7$, $SD=1,331$).

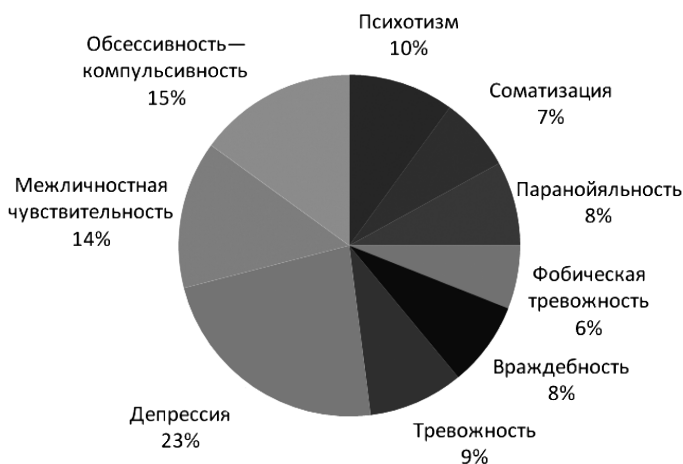


Рис. 1. Процентное распределение по шкалам SCL-90-R

Напротив, тест BDI выявляет актуальные субдепрессивные переживания в обеих группах ($M=13,8$, $SD=8,361$), что позволяет предположить – пациенты чаще обращаются за психологической помощью на фоне пониженного настроения. Результаты симптоматического опросника SCI-90-R (рис. 1) указывают на преобладание следующих симптомокомплексов: находят подтверждение данные о преобладании симптомов депрессии (Dep), навязчивостей (O-S), повышенной интерперсональной чувствительности (Int). Таким образом, полученные результаты хорошо согласуются с приведенными выше данными F.S.Goes и соавт. о выраженности расстройств тревожного спектра у пациентов с БАП [6].

Следующим этапом исследования стало изучение отдельных психологических и социальных характеристик, имеющих отношение к стигме и одиночеству, являющихся, как было показано выше, важными предикторами снижения эффективности комплаенса и лечения. Что касается субъективного ощущения одиночества, пациенты выборки демонстрировали достаточно низкие показатели по сравнению со статистической нормой. Средний балл, полученный в базовых исследованиях на популяции молодых студентов колледжей, оказался равен 38,9 [15]. Участники обнаруживали низкие баллы по шкале одиночества ($M=34,9$, $SD=12,909$), что указывает на достаточный уровень социальной поддержки, отсутствие ощущения изоляции и одиночества. Столь же позитивные результаты обнаруживаются и в тесте на уровень социальной фрустрированности (методика Л.И.Вассермана). По данным исследования, средний балл оказался равен ($M=1,89$, $SD=1,245$), что соответствует пониженному уровню фрустрации, достаточной удовлетворенностью достижениями и положением в социально значимых иерархиях.

Изучая вопрос социальной значимости болезни, мы получили следующие данные, представленные на рис. 2:

Среди наиболее значимых последствий болезни, испытуемые отмечают финансовые потери, связанные с лечением и, вероятно, периодами сниженной трудоспособности. Ограниченные возможности карьерного роста и ощущение снижения сил и энергии могут быть связаны с выявленными в ходе исследования депрессивными тенденциями.

В ходе исследования были установлено, что в обеих группах отмечается достаточно высокий уровень гомогенности участников по нозологическому признаку, что подтверждает результаты клинической диагностики специалистов и количественной оценки. Участники групповых программ в своем аффективном статусе скорее склоняются к депрессивному полюсу, что согласуется с данными других тестовых методик, а также демонстрируют симптомы повышенной межличностной чувствительности и навязчивых состояний. Одиночество и уровень социальной фрустрации не выступают в качестве выраженных негативных факторов и не доставляют значимого беспокойства. Впрочем, несмотря на достаточный уровень удовлетворенности социальными достижениями и уровнем адаптации, проблемы, связанные с карьерным ростом, материальными трудностями, вызванные бременем болезни, находятся в фокусе внимания участников обеих групповых программ.

Обсуждение

Полученные результаты хорошо согласуются с данными иностранных авторов в части клинических характеристик, однако социальные характеристики, такие как – одиночество или социальная фрустрация,

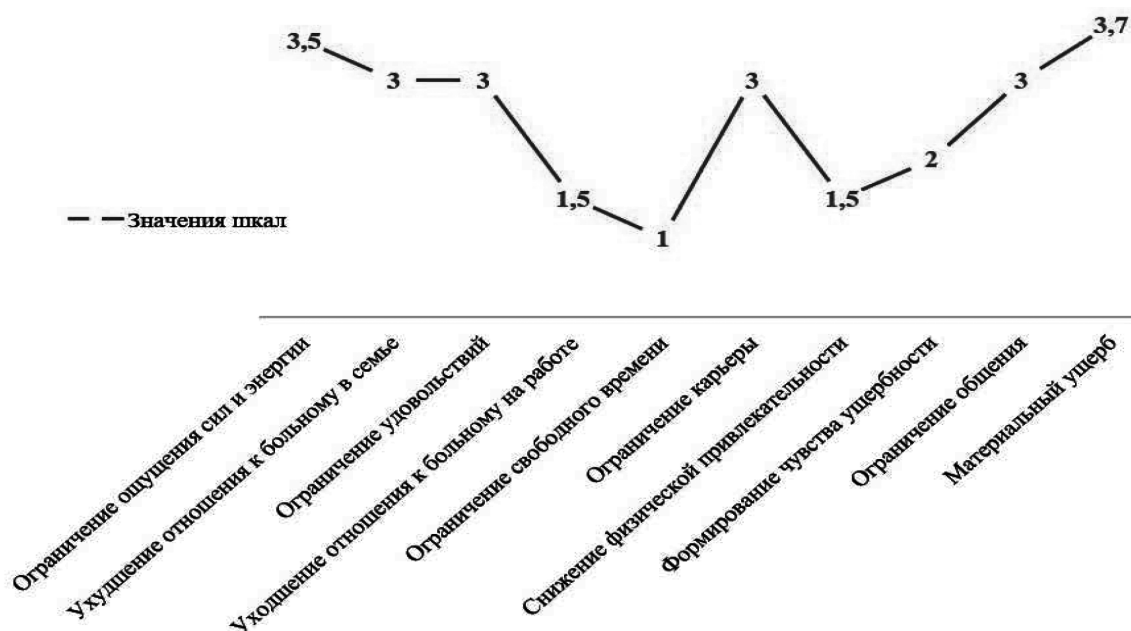


Рис. 2. Распределение баллов по шкалам методики А.И.Сердюка

не выражены, что, вероятно, связано с особенностями выборки – участие в длительных реабилитационных программах на коммерческой основе малодоступно при отсутствии работы или поддержки со стороны близкого окружения. Таким образом, можно сформулировать следующие рекомендации: тактика ведения групповых программ должна демонстрировать фазо-специфичность с большим акцентом на проявления депрессивных тенденций, а также содержать психоо-

бразовательные и коррекционные интервенции в отношении симптомов тревожных расстройств, прежде всего, повышенной межличностной чувствительности и навязчивых состояний. Что касается наибольших социальных последствий болезни – ограничение карьерных возможностей, материальный ущерб, снижение сил и энергии – эти вопросы должны найти отражение в построении плана психосоциальной реабилитации для пациентов с БАР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Палин А.В., Афан М.В., Козлов М.Ю., Слюсарев А.С. Особенности когнитивной ремедиации у пациентов с аффективными расстройствами. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(9):118-122.
2. Angst, J., Adolfsson, R., Benazzi, F., Gamma, A., Hantouche, E., Meyer, T., Scott, J. (2005). The HCL-32: Towards a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients. *Journal of Affective Disorders*, 88(2), 217–233.
3. Bebbington P., & Ramana R. (1995). The epidemiology of bipolar affective disorder. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 30(6), 279–292.
4. Frank E. (2007). Interpersonal and social rhythm therapy: A means of improving depression and preventing relapse in bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychology*, 63(5), 463–473.
5. Frank E., Swartz H.A., Kupfer D.J. (2000). Interpersonal and social rhythm therapy: managing the chaos of bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 48(6), 593–604.
6. Goes F.S., McCusker M.G., Bienvenu O.J., MacKinnon D.F., Mondimore F.M., Schweizer B. (2011). Co-morbid anxiety disorders in bipolar disorder and major depression: familial aggregation and clinical characteristics of co-morbid panic disorder, social phobia, specific phobia and obsessive-compulsive disorder. *Psychological Medicine*, 42(07), 1449–1459.
7. Goldstein T.R., Axelson D.A., Birmaher B., & Brent D.A. (2007). Dialectical Behavior Therapy for Adolescents With Bipolar Disorder: A 1-Year Open Trial. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 46(7), 820–830.
8. Goldstein T.R., Fersch-Podrat R.K., Rivera M., Axelson D.A., Merranko J., Yu H., ... Birmaher B. (2015). Dialectical Behavior Therapy for Adolescents with Bipolar Disorder: Results from a Pilot Randomized Trial. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 25(2), 140–149.
9. Hlastala S.A., Kotler J.S., McClellan J.M., & McCauley E.A. (2010). Interpersonal and social rhythm therapy for adolescents with bipolar disorder: treatment development and results from an open trial. *Depression and Anxiety*, 27(5), 457–464.
10. Hoberg A.A., Ponto J., Nelson P.J., & Frye M.A. (2013). Group Interpersonal and Social Rhythm Therapy for Bipolar Depression. *Perspectives in Psychiatric Care*, n/a–n/a.
11. Lori Eisner et al. Dialectical Behavior Therapy Group Skills Training for Bipolar Disorder, Behavior Therapy (2017)
12. Paris J. (2004). Borderline or Bipolar? Distinguishing Borderline Personality Disorder from Bipolar Spectrum Disorders. *Harvard Review of Psychiatry*, 12(3), 140–145.
13. Paris J., Gunderson J., & Weinberg I. (2007). The interface between borderline personality disorder and bipolar spectrum disorders. *Comprehensive Psychiatry*, 48(2), 145–154.
14. Perlick D.A., Rosenheck R.A., Clarkin J.F., Sirey J.A., Salahi J., Struening E.L., & Link B.G. (2001). Stigma as a Barrier to Recovery: Adverse Effects of Perceived Stigma on Social Adaptation of Persons Diagnosed With Bipolar Affective Disorder. *Psychiatric Services*, 52(12), 1627–1632.
15. Russell D., Peplau L.A., & Cutrona C.E. (1980). The revised UCLA Loneliness Scale: Concurrent and discriminant validity evidence. *Journal of Personality and Social Psychology*, 39(3), 472–480.
16. Stein B.D., Cederonia K.L., Kogan J.N., Swartz H.A., & Frank E. (2013). Facilitators and Barriers Associated With Implementation of Evidence-Based Psychotherapy in Community Settings. *Psychiatric Services*, 64(12), 1263–1266.
17. Swartz H.A., & Frank E. (2001). Psychotherapy for bipolar depression: a phase-specific treatment strategy? *Bipolar Disorders*, 3(1), 11–22.
18. Swartz H.A., Frank E., & Frankel D. (2008). Psychothérapie interpersonnelle et des rythmes sociaux (PTIRS) dans le trouble bipolaire II : structure du traitement et exemples cliniques. *Santé Mentale Au Québec*, 33(2), 151.
19. Swartz H.A., Frank E., Frankel D.R., Novick D., & Houck P. (2009). Psychotherapy as monotherapy for the treatment of bipolar II depression: a proof of concept study. *Bipolar Disorders*, 11(1), 89–94.
20. Swartz H.A., Pilkonis P.A., Frank E., Proietti J.M., & Scott J. (2005). Acute treatment outcomes in patients with bipolar I disorder and co-morbid borderline personality disorder receiving medication and psychotherapy. *Bipolar Disorders*, 7(2), 192–197.
21. Vázquez G.H., Kapczinski F., Magalhaes P.V., Córdoba R., Lopez Jaramillo C., Rosa A.R., Tohen M. (2011). Stigma and functioning in patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 130(1-2), 323–327.

ОТДЕЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ И СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ С БИПОЛЯРНЫМ АФФЕКТИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ, ОБРАЩАЮЩИХСЯ ЗА ГРУППОВЫМИ ФОРМАМИ ПСИХОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

А.В. Палин, А.С. Слюсарев, А.Ф. Пожарская, М.Ю. Козлов, Е.Д. Иваницкая, А.А. Матерухина

В статье представлены некоторые клинические и социальные характеристики пациентов с биполярным аффективным расстройством, обращающихся за групповыми формами психотерапевтической помощи в профильные медицинские центры Москвы на коммерческой основе. Полученные данные позволяют прояснить отдельные аспекты социального и клинического профиля участников двух программ групповой психотерапии, предназначенных для людей с

биполярным аффективным расстройством. Результаты, полученные в ходе исследования, могут представлять практический интерес для организаторов и ведущих психотерапевтических и психообразовательных групп.

Ключевые слова: групповая психотерапия, биполярное аффективное расстройство, диалектико-поведенческая психотерапия, межличностная и социальная ритм-терапия.

CLINICAL AND SOCIAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH BIPOLAR AFFECTIVE DISORDER SEEKING GROUP FORMS OF PSYCHOTHERAPEUTIC CARE

A.V. Palin, A.S. Slusarev, A.F. Pozharskaya, M.Y. Kozlov, E.D. Ivanitskaya, A.A. Materukhina

The article presents some of the clinical and social characteristics of patients with bipolar affective disorder who seek a group form of psychotherapeutic assistance in Moscow medical centers on a commercial basis. The findings allow us to identify specific characteristics of the social and clinical profile of participants in two programs of group support and psychotherapy designed for people with bipolar disorder. The results obtained

during the research may be of practical interest for organizers and leading psychotherapeutic groups, determining the strategy of psychoeducational and psychocorrectional intervals.

Key words: group psychotherapy, bipolar affective disorder, dialectical-behavioral therapy, interpersonal and social rhythm therapy.

Палин Александр Васильевич – врач-психиатр, заведующий Центром Психолого-Психотерапевтической Помощи ПКБ №4 им. П.Б. Ганнушкина; e-mail: pavelpalin@yandex.ru

Слюсарев Артём Сергеевич – кандидат медицинских наук, главный внештатный психиатр ГВКГ им. акад. Н.Н.Бурденко; e-mail: docslusarev@yandex.ru

Пожарская Анна Феликсовна – медицинский психолог Центра Психолого-Психотерапевтической Помощи ПКБ №4 им. П.Б. Ганнушкина; e-mail: po@yandex.ru

Козлов Михаил Юрьевич – медицинский психолог Центра Психолого-Психотерапевтической Помощи ПКБ №4 им. П.Б. Ганнушкина; e-mail: mishafetser@gmail.com

Иваницкая Елизавета Денисовна – студентка ПМГМУ им. И.М. Сеченова; e-mail: ivi.lizzie@gmail.com

Матерухина Алина Андреевна – студентка ПМГМУ им. И.М. Сеченова; e-mail: almaterukhina@icloud.com

ПОПУЛЯЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ МЕДРАБОТНИКОВ РОССИИ: ФАКТОРЫ ДИСТРЕССА, АССОЦИИРОВАННОГО С ПАНДЕМИЕЙ COVID-19

М.Ю. Сорокин¹, Е.Д. Касьянов¹, Г.В. Рукавишников¹, О.В. Макаревич¹,
Н.Г. Незнанов^{1,2}, Н.Б. Лутова¹, Г.Э. Мазо¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Стремительное распространение новой коронавирусной инфекции COVID-19 подвергло системы здравоохранения множества стран повышенной нагрузке на человеческие ресурсы [46]. В условиях пандемии вызовами для работников здравоохранения стали лечение пациентов с малоизученным, высококонтагиозным заболеванием при отсутствии специальных средств лечения, а также хроническое чувство опасности для собственной жизни ввиду высокой опасности патогена [19]. Дополнительными факторами стресса при этом являются увеличение потока пациентов и длительности смен, недостаток оборудования для тяжелых пациентов, недостаточное количество средств индивидуальной защиты, широкое освещение в средствах массовой информации кризиса, связанного с пандемией, и, наконец, то, что медицинские работники становятся свидетелями значительного количества случаев инфицирования и смертей своих коллег [15, 20, 22, 39].

Вспышка тяжёлого острого респираторного синдрома SARS в 2003 году вызвала ряд неблагоприятных психологических реакций среди медицинских работников [7, 14, 23, 29]. В настоящее время возникают аналогичные опасения по поводу психического здоровья медицинских работников, которые курируют пациентов с COVID-19. Первые данные китайских исследователей продемонстрировали более высокую частоту симптомов депрессии (50,4%), тревоги (44,6%), бессонницы (34,0%) и дистресса (71,5%) у медицинских работников [22]. Другое исследование, проведенное в Индии и Сингапуре, выявило значительно меньшую выраженность тревоги (8,7%), депрессии (5,3%), стресса (2,2%) и дистресса (3,8%) средней и высокой интенсивности среди медицинских работников. Однако, данное

исследование показало наличие значительной распространенности соматических симптомов, ассоциированных с проявлениями стресса [13].

Проявления стигматизирующего отношения к пациентам со стороны медицинских работников зачастую являются основным препятствием для общения и оказания необходимой помощи [8, 9, 38]. Выраженность стигмы зависит от конкретных условий, однако ее проявления и последствия однородны во всех странах мира [11, 44]. Актуализируют стигму со стороны медицинских работников страх инфицирования, непредсказуемость поведения или смертность пациентов, связанная с болезнью [6, 11, 32, 45]. Кроме того, недостаток знаний относительно заболевания и тактики его ведения, а также собственная неуверенность медицинских работников приводят к усилению стигматизации и дискриминации пациентов [17, 45]. Сложившаяся ситуация пандемии COVID-19 может обуславливать нарастание стигмы, поскольку это новое заболевание, в котором многое остается неизвестным, что провоцирует чувство страха [35].

Цель исследования: изучение структуры и тяжести психологического дистресса, а также стигматизации в различных группах медицинских работников в ходе пандемии COVID-19.

Материал и методы

Дизайн исследования. Данные исследования получены в ходе двух этапов онлайн опроса, проведенного среди русскоязычных респондентов (с 30 марта по 5 апреля и с 4 по 10 мая 2020 года). Участникам исследования предлагалось заполнить анонимную анкету через интернет-платформу Google Forms, что в среднем занимало около 15 минут. Распространение

анкеты проводилось в социальных сетях, а также на сайтах общественных организаций и тематических сообществ (Благодарности).

Критерии включения: возраст участников ≥ 18 лет, способность читать на русском языке, наличие согласия на обработку персональных данных.

Критерии невключения: отсутствие при заполнении анкеты значений для отдельных пунктов опроса.

Анкета содержала социо-демографические характеристики респондентов, а также сведения о наличии или отсутствииотягощенности соматическими заболеваниями.

Участникам исследования предлагалось отметить любое количество из 10-и предложенных вариантов опасений в связи с пандемией COVID-19; любое число среди 6-и мер предотвращения заражения, которые они практиковали; а также указать в свободной форме собственные варианты тревожных опасений или вариантов защиты (полная анкета представлена в Приложении). Отдельно респонденты могли выбрать частоту их обращения за информацией о пандемии в течение последней недели, ранжированную на 8 градаций в диапазоне от «ни разу» до «ежечасно». Для верификации уровня тревожного дистресса респонденты заполняли переведённую и адаптированную шкалу психологического стресса (PSM-25) [1]. Выраженность психологического стресса оценивалась по 8-ми градациям: от 1 – никогда до 8 – постоянно. Интегральным показателем психической напряжённости является суммарный балл, позволяющий выделить три уровня: высокий – сумма выше 155 баллов, что говорит о состоянии дезадаптации и необходимости коррекции; средний – 154–100 баллов; низкий – 100 баллов, свидетельствует о состоянии психологической адаптированности к рабочим нагрузкам.

На основе раздела обесценивания/дискриминации распространённой шкалы воспринимаемой стигматизации (PDD) [25] нами были сформулированы утверждения, описывающие предвзятое отношение к лицам, имеющим признаки простудного заболевания (кашель, насморк, чихание). Степень согласия с утверждениями этого опросника респонденты оценивали по 4-х балльной шкале Лайкерта. Большее суммарное значение соответствовало интенсивной стигме при максимальном значении в 36 баллов и минимальном – 9.

На втором этапе анкетирования отдельно учитывалось, контактировал ли респондент с людьми, заражёнными SARS-CoV-2, и был ли инфицирован сам. Форма анкеты также содержала разделы о медицинском стаже и специальности респондентов.

Математико-статистическая обработка данных. Статистический анализ данных проводили с использованием программного продукта SPSS-16. Были использованы методы дескриптивной статистики. Проверка на нормальность распределения осуществ-

влена по методу оценки асимметрии. Дисперсионный анализ для данных с номинальными шкалами проведён с использованием критерия χ^2 Пирсона, с порядковыми шкалами – по H-критерию Краскела-Уоллиса и U-критерию Манна-Уитни, с интервальными – ANOVA. С целью единообразия представления данных результаты приведены с указанием средних $M \pm S.D.$, а также медианы и межквартильного интервала для номинальных шкал. Учитывались данные групп, различающихся на уровне статистической значимости $p \leq 0,05$, для которых вычисляли размеры эффектов по критериям Cohen's d и Cramer's V. Оценка размера эффекта проводилась по общепринятым критериям: слабый 0,10–0,29, умеренный 0,3–0,49, сильный $\geq 0,50$. При сопоставлении номинальных признаков с более чем двумя градациями интерпретация размера эффекта проводилась с поправкой на число степеней свободы и указанием пороговых значений для слабого/умеренного/сильного эффекта.

Результаты исследования

Общая характеристика исследованной выборки. Финальный реестр включал 1 800 записей медицинских работников: 223 были сделаны в течение первой недели рекомендуемой в России самоизоляции (с 30 марта по 5 апреля), из них 18 человек (8%) повторно прошли анкетирование в ходе 2-го этапа исследования в мае 2020 года.

В опросе принимали участие жители всех федеральных округов России – 1 434 человека (45% выборки на 1-м этапе, 68% на 2-м), а также городов федерального значения: Москвы – 97 человек (21% и 6% выборки соответственно на 1-м и 2-м этапах) и Санкт-Петербурга – 269 человек (34% и 21% соответственно). Выборка включала 1 459 женщин (79,5% выборки 1-го этапа и 89,5% 2-го этапа исследования соответственно) и 341 мужчину. Региональная и гендерная репрезентативность выборки значимо различалась между двумя этапами исследования. Основное число респондентов было среднего возраста $Me=41$ лет ($Q_{25}=31$, $Q_{75}=50$) и их медицинский стаж составлял $Me=16$ лет ($Q_{25}=6$, $Q_{75}=25$). Выборка включала младший (63 чел.) и средний медицинский персонал (604 чел.), а также врачей более чем 20-ти специальностей. На 2-м этапе опроса 50% участников исследования сообщили об однозначном отсутствии контакта с вирусносителями, 39% не были уверены в этом, а 11% были уверены в контакте с пациентами с COVID-19. Среди контактировавших с инфицированными коронавирусом пациентами преобладали врачи (84% подгруппы, 16,5% средний и 1,5% младший медперсонал, $\chi^2=123,0$, $p=0,00$, Cramer's V=0,2; с учётом степеней свободы $n=4$ размер эффекта – средний), а также в целом – наиболее молодые (средний возраст 36 ± 12 лет) и имеющие меньший стаж медработники (13 ± 12 лет). Кроме того, 22 респондента (1,4%)

указали, что сами перенесли инфекцию SARS-CoV-2. О наличии у них соматических заболеваний сообщали 743 участника (41%). Более подробные социодемографические данные выборки представлены в табл. 1.

Параметры психологических и поведенческих реакций респондентов на пандемию. Уровень психологического стресса в целом по выборке не достигал пороговых значений средней интенсивности (77,1±30,9 балла по шкале PSM-25). Врачи испытывали более интенсивный стресс (81,2±31,0) в сравнении со средним (70,7±30,0; SE=0,34) и младшим медперсоналом (62,8±26,1; Cohen's d=0,64). Среди отдельных врачебных специальностей наиболее подвержены тревожному дистрессу были анестезиологи-реаниматологи (103,0±22,4 балла; Cohen's

d=0,81). Средний показатель стресса у них превосходил таковой у инфицированных коронавирусом респондентов (96,5±28,6 баллов; при уровне стресса у неинфицированных 72,3±30,9; Cohen's d=0,68). Повышение вероятности контакта с SARS-CoV-2 позитивными лицами было связано с нарастанием уровня психологического стресса, который соответственно составил 67,9±29,0 баллов у респондентов, сообщивших об отсутствии контакта, 81,8±29,3 (Cohen's d=0,48) – у подгруппы вероятно контактировавших и 97,5±31,0 (Cohen's d=0,99) – среди медработников, уверенных в наличии контакта с больными COVID-19. Дополнительным фактором, ассоциированным с большим психологическим стрессом, было отсутствие у респондентов семейной жизни (87,4±3,2).

Модифицированная нами для целей данного исследования шкала обесценивания/дискриминации продемонстрировала удовлетворительный уровень внутренней согласованности Cronbach's α =0,74. В соответствии с её суммарным показателем, уровень стигматизации лиц с респираторными симптомами также соответствовал средним значениям – 17,5±3,4 балла. Врачи были менее склонны стигматизировать пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 (16,9±3,3 баллов), чем средний и младший медперсонал (18,3±3,2 баллов; Cohen's d=0,43 и 18,3±3,5 баллов; Cohen's d=0,41).

В среднем медицинские работники один раз в день искали новости о пандемии в средствах массовой информации (Me=5, Q₂₅=5, Q₅₀=6), одновременно использовали 4 из 6-и предложенных в анкете мер предотвращения заражения коронавирусом (Me=4, Q₂₅=3, Q₅₀=5) и испытывали по 3 варианта опасений, связанных с коронавирусом (Me=3, Q₂₅=2, Q₅₀=5). В целом по выборке наличие у медработников контакта с инфицированными SARS-CoV-2 сочеталось с меньшим количеством практикуемых мер защиты (Me=4, Q₂₅=3, Q₅₀=5) и большим числом опасений (Me=4, Q₂₅=3, Q₅₀=5), а отсутствие контакта – с более широким спектром защит (Me=5, Q₂₅=4, Q₅₀=5), но меньшим количеством сюжетов волнения (Me=3, Q₂₅=2, Q₅₀=5), ассоциированного с COVID-19 (при p≤0,05). Частота применения отдельных мер защиты от инфицирования SARS-CoV-2, выявленная на обоих этапах исследования, приведена в табл. 2.

Факторы, ассоциированные с повышением количества опасений в связи с пандемией. Для определения факторов неблагоприятного реагирования медицинских работников на ситуацию пандемии, нами были выделены подгруппы респондентов, демонстрировавшие противоположные паттерны реакций. В зависимости от количества одновременно присутствующих сюжетов опасений о COVID-19 выборка была поделена на 2 части: медработников, охваченных малым и большим числом опасений. Среди респондентов, у которых количество тревожных опасений (в среднем Me=5) превосходило соответствующее меди-

Таблица 1

Характеристика исследованной выборки

Социально-демографические переменные		Число респондентов (доля в выборке на этапах 1/2)
Семейный статус:	вдовы/вдовцы	67* (1,5/4%)
	разведённые	211* (9,5/12%)
	не замужние/не женатые	347* (29,5/18%)
	незарегистрированный брак	154* (13/8%)
	зарегистрированный брак	1021* (46,5/58%)
Образование:	неоконченное среднее	6* (0/0,5%)
	среднее	29* (0/2%)
	профессиональное	588* (2/37%)
	неоконченное высшее	76* (6,5/4%)
	высшее	980* (73/51,5%)
	учёная степень	121* (18,5/5%)
Вид занятости:	безработные	11* (2/0,5%)
	получающие образование	90* (11,5/4%)
	владельцы бизнеса	7* (2,5/0,5%)
	работающие в частных организациях	75* (9/3,5%)
	работающие в государственных организациях	1617* (75/91,5%)
Специальность:	психиатрия	524* (57/25%)
	анестезиология, реаниматология	30* (0,5/2%)
	эпидемиология, инфекция, бактериология	22* (1,5/1%)
	терапия, пульмонология, ВОП	72* (5/4%)
	сестринское дело	604* (2/38%)
	без медицинской специальности	63* (0,5/4%)
	иные	485* (33,5/26%)

Примечания: * – при наличии достоверных различий в частоте на 1/2 этапах.

Распространённость отдельных мер защиты от инфицирования

Практикуемые меры защиты от COVID-19	Доля респондентов этапа 1	Доля респондентов этапа 2
Ношение масок или респираторов	144 (64%)	1406* (89%)
Ношение перчаток	66 (30%)	894* (57%)
Использование антисептиков	144 (64%)	1290* (82%)
Мытьё рук	209 (94%)	1497 (95%)
Практика физического дистанцирования	162 (73%)	1166 (74%)
Применение самоизоляции	110 (49%)	560* (36%)

Примечания: * – при наличии достоверных различий в частоте на 1/2 этапах.

анное значение общей выборки, был существенно выше уровень психологического стресса ($82,7 \pm 30,7$ и $71,2 \pm 30,1$ баллов соответственно; $p=0,00$; Cohen's $d=0,36$), а также нарастал, но несколько в меньшей степени, показатель обесценивания/дискриминации ($17,7 \pm 3,4$ и $17,2 \pm 3,4$ баллов; $p=0,02$; Cohen's $d=0,15$). В данной подгруппе чаще встречались все типы волнения, связанного с пандемией. Медработники в этой подгруппе чаще использовали все предлагавшиеся в опросе способы предотвращения заражения и практиковали одновременно большее число мер защиты, что отражено на рис. 1 ($\chi^2=99,2$; $p=0,000$; Cramer's $V=0,24$; $n=5$, размер эффекта – высокий). Склонный к тревожным опасениям медицинский персонал чаще характеризовался также отсутствием семейных отношений ($\chi^2=12,7$; $p=0,01$; Cramer's $V=0,08$; $n=4$, размер эффекта – низкий), респонденты здесь были более молодыми (39 ± 12 и 42 ± 12 лет соответственно; $p=0,000$; Cohen's $d=0,24$), с меньшим медицинским стажем (15 ± 12 и 18 ± 12 лет соответственно; $p=0,00$; Cohen's $d=0,21$).

Факторы, ассоциированные с большим числом мер предотвращения заражения коронавирусом. Участники исследования, практиковавшие большее число мер предотвращения заражения COVID-19 (в среднем $Me=5$), чем медианное значение в общей выборке, существенно сильнее стигматизировали пациентов с респираторными симптомами ($17,9 \pm 3,4$ и $17,0 \pm 3,3$ баллов соответственно; $p=0,00$; Cohen's $d=0,27$). Они чаще прибегали к использованию

всех предложенных в опросе способов защиты от заражения, при том, что были реже уверены в собственном контакте с пациентами с коронавирусной инфекцией (рис. 2; $\chi^2=12,1$; $p=0,002$; Cramer's $V=0,09$; $n=2$, размер эффекта – низкий). Среди сюжетов волнения более распространенными здесь были: «заразность вируса» ($42,0\%$ и $25,2\%$; $\chi^2=59,9$; $p=0,000$; Cramer's $V=0,18$), «отсутствие специального лечения» ($49,9\%$ и $37,3\%$; $\chi^2=29,1$; $p=0,000$; Cramer's $V=0,13$), «опасность для собственной жизни» ($49,1\%$ и $29,8\%$; $\chi^2=70,0$; $p=0,000$; Cramer's $V=0,2$), «риск для близких» ($86,1\%$ и $75,5\%$; $\chi^2=32,6$; $p=0,000$;

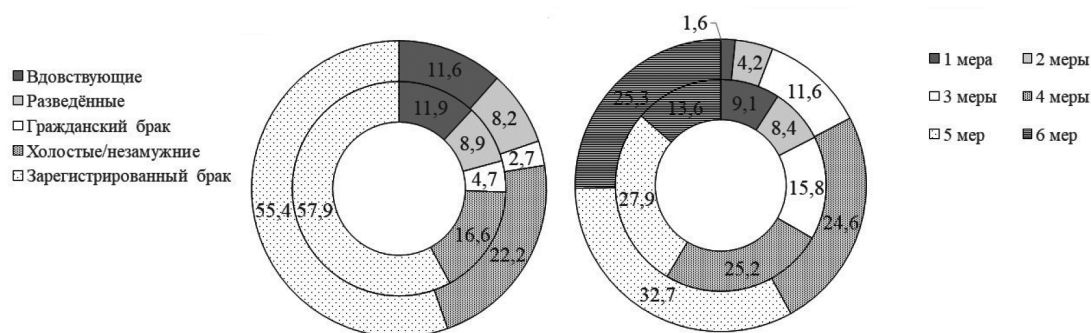


Рис. 1. Семейный статус и количество используемых одновременно мер защиты от заражения у медработников, имевших больше (внешний круг) и меньше (внутренний круг) 5-ти опасений о пандемии

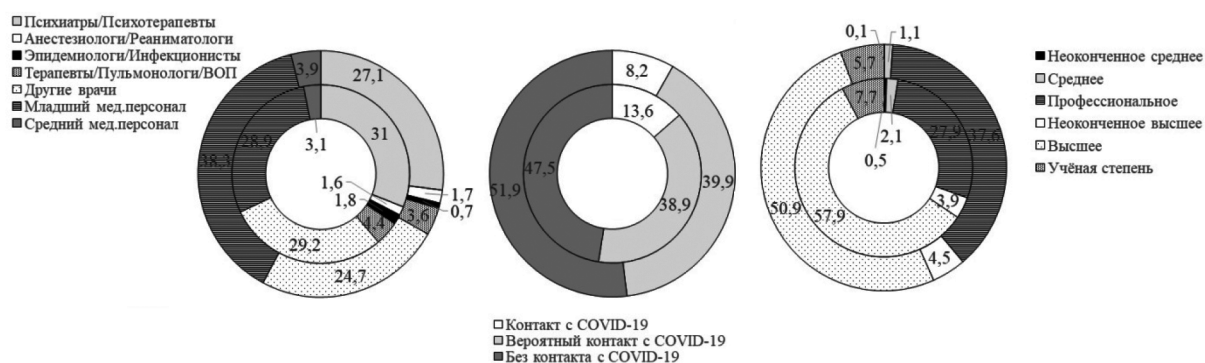


Рис. 2. Медицинские специальности, вероятность контакта с коронавирусом и образовательный статус у медработников, использовавших одновременно больше (внешний круг) и меньше (внутренний круг) 4-х мер защиты от инфекции

Cramer's $V=0,13$), «отсутствие в продаже средств индивидуальной защиты» (26,7% и 18,2%; $\chi^2=18,7$; $p=0,000$; Cramer's $V=0,1$). Респонденты, склонные к использованию большого числа мер защиты, реже имели высшее образование и чаще – среднее профессиональное ($\chi^2=25,1$; $p=0,000$; Cramer's $V=0,12$; $n=5$, размер эффекта – низкий), соответственно среди них преобладал средний медперсонал ($\chi^2=23,4$; $p=0,001$; Cramer's $V=0,11$; $n=6$, размер эффекта – средний). Данные респонденты были старше (42 ± 12 и 40 ± 12 лет соответственно; $p=0,002$; Cohen's $d=0,14$), имели больший медицинский стаж (18 ± 13 и 17 ± 12 лет соответственно; $p=0,00$; Cohen's $d=0,19$). Врачи в среднем практиковали достоверно ($p\leq 0,05$) меньше способов предотвращения заражения ($Me=4$, $Q_{25}=3$, $Q_{50}=5$), чем медсестры ($Me=4$, $Q_{25}=5$, $Q_{50}=5$).

Факторы, ассоциированные со стигматизацией больных COVID-19. В подгруппе респондентов, более охотно разделяющих дискриминационные установки в отношении больных коронавирусом (средние показатели стигматизации выше медианных), уровень психологического стресса был ниже ($74,8\pm 31,6$ и $79,3\pm 30,1$ баллов соответственно; $p=0,00$; Cohen's $d=0,15$). Характерно, что подавляющее большинство медработников, склонных к обесцениванию/дискриминации пациентов с респираторными симптомами, сообщали, что не контактировали лично с этой категорией больных (рис. 3; $\chi^2=52,7$; $p=0,000$; Cramer's $V=0,18$; $n=2$, размер эффекта – низкий). Более распространённым, чем в остальной выборке, здесь было опасение за собственную жизнь (46,2% и 32,7%; $\chi^2=34,1$; $p=0,000$; Cramer's $V=0,14$), а менее распространённым – волнение, связанное с невозможностью вести обычный образ жизни (35,9% и 46,8%; $\chi^2=22,2$; $p=0,000$; Cramer's $V=0,11$). При этом склонные к стигматизации медработники не использовали единовременно большее количество мер предотвращения заражения, чем не склонные к дискриминации специалисты. Напротив, они чаще прибегали к отдельным мерам защиты: ношению масок (90,3% и 82,1%; $\chi^2=25,5$; $p=0,000$; Cramer's $V=0,12$), перчаток (60,4% и 46,5%; $\chi^2=34,8$; $p=0,000$; Cramer's $V=0,14$), применению антисептиков (83,6%

и 75,8%; $\chi^2=17,0$; $p=0,000$; Cramer's $V=0,1$). В этой подгруппе преобладали женщины (85,6% и 76,7%; $\chi^2=23,0$; $p=0,000$; Cramer's $V=0,11$), медработники более зрелого возраста (43 ± 12 и 40 ± 12 лет соответственно; $p=0,00$; Cohen's $d=0,24$) с большим стажем (18 ± 12 и 16 ± 12 лет соответственно; $p=0,00$; Cohen's $d=0,21$), средний и младший медицинский персонал ($\chi^2=71,9$; $p=0,000$; Cramer's $V=0,2$; $n=6$, размер эффекта – высокий), вдовствующие респонденты, а также проживающие в зарегистрированном браке ($\chi^2=25,3$; $p=0,000$; Cramer's $V=0,12$; $n=4$, размер эффекта – низкий).

Факторы дистрессового типа реакции медработников на пандемию. Отдельно была проанализирована подгруппа медицинских работников, демонстрировавших уровень психологического стресса, превосходящий пороговые значения его средней интенсивности. Доля таких участников исследования составила 23,6% (425 чел.). Респонденты здесь демонстрировали относительное снижение уровня стигматизации пациентов с респираторными симптомами ($17,2\pm 3,4$ и $17,5\pm 3,4$ баллов соответственно; $p=0,03$; Cohen's $d=0,09$), несмотря на то, что именно эта часть выборки чаще сообщала о наличии непосредственного контакта с больными COVID-19 (рис. 4) или подозрении о контакте ($\chi^2=91,2$; $p=0,000$; Cramer's $V=0,24$; $n=2$, размер эффекта – средний). Также здесь несколько чаще встречались медработники, сами инфицированные SARS-CoV-2 (3,0% против 0,9% среди менее подверженных стрессу; $\chi^2=9,2$; $p=0,002$; Cramer's $V=0,08$). Развитие психологического дистресса у респондентов было ассоциировано с увеличением числа одновременно присутствующих опасений о коронавирусной инфекции ($Me=4$) и более распространённым, чем у медработников с нормально-стрессовой реакцией; у респондентов, склонных к дистрессу, сюжет опасений носил тревожный характер тяжёлых социальных последствий пандемии (45,9% и 30,1%; $\chi^2=36,1$; $p=0,000$; Cramer's $V=0,14$).

Медработники, подверженные тревожному дистрессу, чаще имели сопутствующие соматические заболевания (53,4% против 37,5% среди менее подвер-

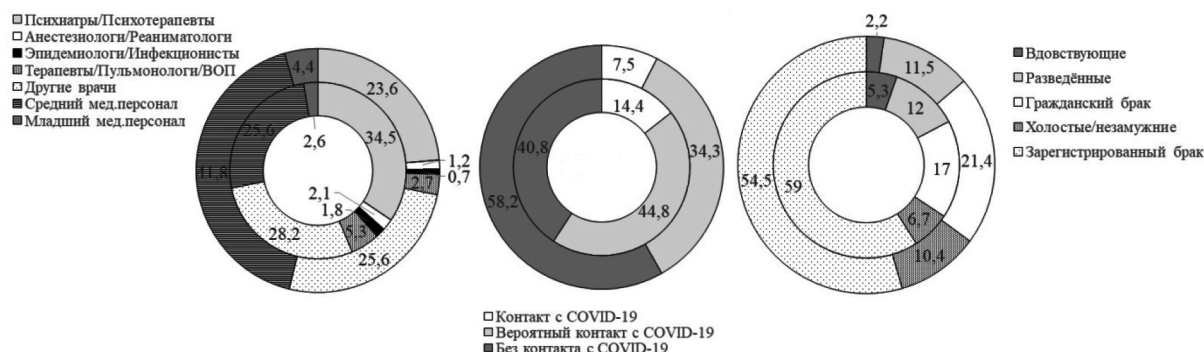


Рис. 3. Медицинские специальности, вероятность контакта с коронавирусом и семейный статус у медработников, склонных (внешний круг) и не склонных (внутренний круг) к стигматизации лиц с респираторными симптомами

женных стрессу; $\chi^2=33,8$; $p=0,000$; Cramer's $V=0,14$). Среди них преобладали не состоящие в семейных отношениях, а также проживающие в незарегистрированном браке ($\chi^2=29,8$; $p=0,000$; Cramer's $V=0,13$; $n=4$, размер эффекта – низкий). Большую часть подверженных дистрессу респондентов составляли врачи различных специальностей и в особенности – анестезиологи/реаниматологи, а также терапевты/пульмонологи ($\chi^2=82,4$; $p=0,000$; Cramer's $V=0,21$; $n=6$, размер эффекта – высокий). Также эту подгруппу составляли наиболее молодые респонденты (37 ± 12 и 42 ± 12 лет соответственно; $p=0,00$; Cohen's $d=0,50$) с минимальным медицинским стажем (13 ± 12 и 18 ± 12 лет соответственно; $p=0,00$; Cohen's $d=0,39$). Респонденты из подверженной дистрессу подгруппы чаще работали в частных медицинских организациях или получали образование, чем их более стрессоустойчивые коллеги ($\chi^2=34,3$; $p=0,000$; Cramer's $V=0,14$; $n=4$, размер эффекта – низкий).

Динамика показателей реакции медицинских работников на пандемию. Для обследованной на 2 этапе исследования выборки (рис. 5) было характерно уменьшение среднего уровня психологического стресса (Cohen's $d=0,13$). Однако при сравнении выборки 1-го и 2-го этапов у респондентов нарастал показатель шкалы обесценивания/

дискриминации (Cohen's $d=0,33$). Характерно, что повышение уровня стигматизации было зафиксировано не только среди обследованных на 2-ом этапе участников исследования, но и в подгруппе повторно прошедших опрос медработников (Cohen's $d=0,57$). Респонденты 2-го этапа исследования одновременно практиковали большее число мер предотвращения заражения (Cramer's $V=0,16$; $n=5$, размер эффекта – средний). Также у них было зафиксировано снижение частоты обращения к новостям о пандемии в СМИ (Cramer's $V=0,21$; $n=7$, размер эффекта – высокий).

Обсуждение

В проведенном исследовании изучены разносторонние параметры психологического ответа медицинских работников на пандемию: интегральный показатель психологического стресса, отражающий выраженность эмоциональных, когнитивных и соматизированных реакций, социальные и поведенческие реакции защиты, феноменологические аспекты тревоги. Получены уникальные данные о распространённости стигматизации лиц с респираторными симптомами среди российских специалистов сферы здравоохранения. Результаты исследования демонстрируют, что адаптация медицинских работников к ситуации распространения коронави

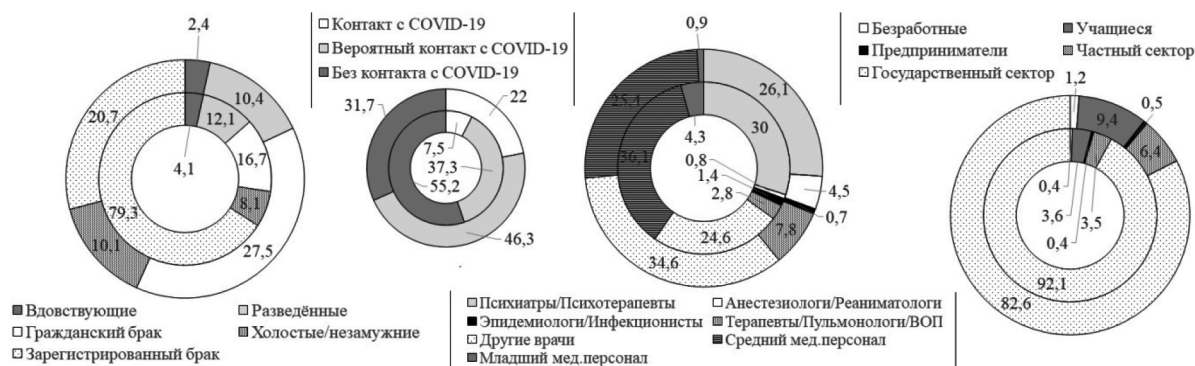


Рис. 4. Вид занятости, медицинские специальности, вероятность контакта с коронавирусом и семейный статус у медработников, склонных к дистрессовому (внешний круг) и нормально-стрессовому (внутренний круг) типу реакции на пандемию

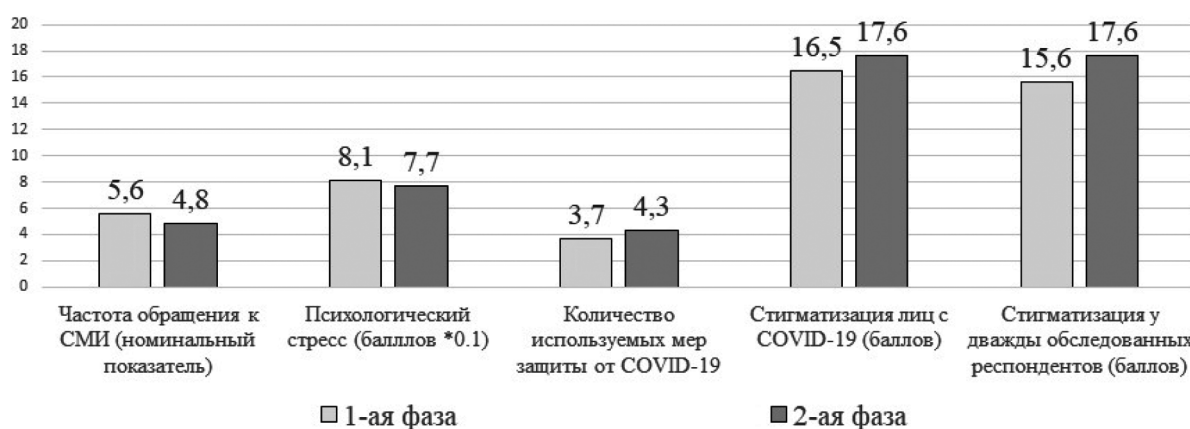


Рис. 5. Динамика психологических и поведенческих реакций на пандемию ($p \leq 0,05$)

русной инфекции носит процессуальный характер и их реакции на пандемию изменяются на разных этапах течения эпидемического процесса.

В течение первой недели противоэпидемического режима нерабочих дней в России первичный ответ на новые условия распространения коронавирусной инфекции у респондентов был связан с активным поиском информации о COVID-19 (в среднем ежедневно) и нормальной стрессовой реакцией, не связанной с повышением интегрального показателя психологического стресса по шкале PSM-25 ($77,1 \pm 30,9$ баллов, что ниже пороговых значений стресса среднего уровня). Этот показатель был ниже, чем в общей популяции по России за первую неделю карантинных мероприятий [5], что соотносится с данными британских авторов [37]. Адаптивный тип реакции на пандемию в виде снижения уровня стресса спустя 1 месяц, вероятно, связан с повышением собственной осведомлённости о новой инфекции. Этот тренд характерен не только для медицинских работников в России, но также для Индии [41] и Китая [34]. Кроме того, данная тенденция свойственна и китайскому населению в целом [48]. В нашем исследовании это подтверждалось уменьшением частоты обращения к СМИ у респондентов на втором этапе исследования. Важно, что при снижении уровня психологического стресса, среди медицинских работников с течением времени нарастал показатель шкалы обесценивания/дискриминации. Причём повышение уровня стигматизации было зафиксировано не только среди участников исследования второго этапа, но и в подгруппе повторно прошедших опрос респондентов.

Несмотря на изначально невысокий и снижающийся с течением времени уровень стресса в общей выборке медицинских работников, показатели стресса оказались неоднородны среди разных групп специалистов. Наиболее уязвимыми были лица, оказывающие непосредственную помощь пациентам (включая больных COVID-19), что согласуется с ранее опубликованными материалами [2, 3, 47]. В обследованной нами выборке это в большей степени касалось терапевтов, пульмонологов, анестезиологов и реаниматологов, которые имели наибольший риск контакта с инфицированными SARS-CoV-2 пациентами по роду своей специальности.

Как и многие литературные источники наши данные продемонстрировали, что наиболее неблагоприятный дистрессовый тип реакции на пандемию характерен подгруппам молодых специалистов [18, 24, 28], с меньшим медицинским стажем, преимущественно врачей [12], а также не имеющих социальной поддержки в семейных отношениях [10, 30]. Наиболее существенным при этом, вероятно, является, фактор трудовой нагрузки медработников с высоким риском контакта с пациентами с COVID-19 [12, 22, 26–28, 33]. Ещё одним важным и ожидаемым [12, 13, 21, 33] фактором тревожной дезадаптации респондентов на

фоне пандемии явилось наличие у них соматической отягощённости.

При этом выявленная доля подверженных дистрессу российских респондентов (23,6%) оказалась ниже, чем уровень дистресса у медработников Индии (33%) [12] и Китая (преимущественно провинция Хубей, 72%) [22], но была существенно выше, чем распространённость дистресса среди медицинских специалистов в многонациональном исследовании (9%) [13], а также в общей популяции взрослого населения США (14%) [31]. Существенно, что развитие неблагоприятного варианта реакции медработников было ассоциировано с механизмом тревожного дистресса – в виде нарастания количества типов опасений о COVID-19 и преобладанием гуманистического сюжета волнения о социальных последствиях пандемии. Последний, вероятно, в целом характерен для специалистов сферы здравоохранения [12, 41].

Адаптационно-компенсаторные реакции респондентов на пандемию включали на поведенческом уровне большее число одновременно практикуемых мер предотвращения заражения. Тем не менее, следует отметить, что ресурс экстенсивного увеличения числа защитных мер у специалистов сферы здравоохранения ограничен. Обследованные медицинские работники в динамике одинаково широко практиковали рутинную гигиену рук и физическое дистанцирование, но более широко начинали применять барьерные способы предотвращения заражения, а также дополнительную антисептическую обработку. Однако, в отличие от общей выборки населения [4], самая эффективная мера защиты от заражения коронавирусом – самоизоляция [40] не была доступна медработникам в силу специфики профессиональной деятельности. В условиях истощения репертуара поведенческих мер самозащиты у респондентов происходил срыв механизмов психологической адаптации к пандемии, что было наглядно продемонстрировано в подгруппе респондентов, практиковавших максимальное число мер предотвращения заражения: у них была выше стигматизация больных COVID-19.

Альтернативный тип реакции медработников на распространение коронавирусной инфекции характеризовался нарастанием уровня стигматизации пациентов в сочетании с максимальным числом практикуемых мер защиты от заражения SARS-CoV-2 при значительно меньшем уровне психологического стресса. Нарастание стигматизационных установок в наибольшей степени оказалось связано с опасением медицинских работников за собственную жизнь, что, однако, нельзя объяснить неосознанным проявлением психологического напряжения, поскольку уровень стресса у медперсонала, стигматизирующего пациентов с COVID-19, был значимо ниже. Напротив, респонденты с наиболее высоким уровнем психологического стресса (врачи) демонстрировали относи-

тельное снижение уровня стигмы. Учитывая также тот факт, что подавляющее большинство медработников, склонных к обесцениванию/дискриминации пациентов с респираторными симптомами, сообщали, что лично не контактировали с этой категорией пациентов, одним из объяснений данного феномена может быть недостаток объективной информации относительно COVID-19, из-за чего могут появляться чувства неприязни и неприятия чего-то малоизвестного, что в определённой степени можно трактовать как вариант ксенофобии. Известно, что развитие ксенофобии в отношении COVID-19 связано с превалированием тревоги на фоне пандемии, но в большей степени – с общими личностными установками нетерпимости [43], ослаблением ряда личностных ресурсов и эмоциональной стабильностью [16, 36, 42]. В этом случае собственные страхи адресуются не столько чертам своей личности, сколько характеристикам провоцирующих страх объектов – пациентам с COVID-19 – и могут определять нарастание стигмы.

Ограничения

У исследования имелся ряд ограничений, связанный со спецификой материала. В исследовательской выборке существенно преобладали женщины: 75% среди врачей и 95% среди медсестёр. Однако, аналогичная тенденция свойственна и кадровому составу работников здравоохранения России. Тем не менее, неравноценная представленность обоих полов в выборке ограничивает возможность вывода о характерных особенностях реакций на пандемию у мужчин и женщин. Из представленных в выборке медицинских специальностей значительно преобладали психиатры, в то время как доли иных врачебных специальностей, а также младшего медицинского персонала были меньше. Эта особенность в наибольшей степени могла сказаться на средних показателях стигматизации во врачебной подгруппе, поскольку психиатры, знакомые с концепцией стигмы в отношении пациентов с психическими расстройствами, вероятно, легче определяли критерий социальной нормативности при заполнении опросника обесценивания/дискриминации. Кроме того, исследование имело ограничения, связанные с методологией его проведения в условиях быстро развивающейся пандемии. Во-первых, результаты исследования были получены на основании самоотчётов респондентов при заполнении онлайн-анкеты. Во-вторых, на первом этапе исследования мы не учитывали данные о контакте медицинских работников с пациентами

с COVID-19, а также инфицировании самих медицинских работников. В-третьих, несмотря на то, что фактор семейного положения был учтён, мы не уточняли проживают ли респонденты постоянно с пожилыми людьми, людьми с хроническими заболеваниями или детьми, что могло повлиять на уровень их стресса. В-четвёртых, ряд полученных в ходе исследования данных, в частности о специфике соматических заболеваний респондентов, регионе их проживания и актуальном уровне эпидемического процесса в нём, не учитывались при анализе в данной статье, поскольку требуют дальнейшего динамического изучения с учётом затяжного характера пандемии.

Заключение

Медицинские работники России в условиях экстраординарной ситуации пандемии COVID-19 демонстрируют общие для работников здравоохранения по всему миру психологические проблемы и проявления дистресса, которые имеют специфическую динамику. При снижении уровня психологического стресса среди медицинских работников в целом, с течением времени у них нарастал показатель обесценивания/дискриминации пациентов с респираторными симптомами. В связи с чем, принятие управленческих решений по организации трудовых нагрузок, рабочих мест и предоставлению психологической помощи не могут основываться лишь на показателях выраженности стресса специалистов и должны учитывать факторы, предрасполагающие к развитию дистресса (молодой возраст, малый стаж, высокий уровень образования, отсутствие семейных отношений, вероятность контакта с инфекцией, этап развития пандемии), а также риск возникновения стигматизационных установок медработников в адрес пациентов (зрелый возраст специалистов, средний уровень образования). В целях улучшения адаптации работников здравоохранения и максимальной сохранности их психологического/психического здоровья в условиях пандемии целесообразно оставлять в резерве часть медицинских работников, чтобы осуществлять ротацию кадров, препятствующую срывам их адаптации.

Благодарности: Автономной некоммерческой организации «Российское Общество Психиатров», Межрегиональному профессиональному союзу «Альянс Врачей», просветительскому portalу «Психиатрия & Нейронауки», а также информационному portalу «Фонтанка».

ЛИТЕРАТУРА

1. Водопьянова Н.Е. Психодиагностика стресса. СПб.: Питер, 2009, 336 с.
2. Кабанова Т.Н., Шпорт С.В. Макурина А.П. Современные зарубежные исследования факторов риска психологического стресса и психосоциального климата на рабочем месте // Социальная и клиническая психиатрия. 2019. Т. 29. № 2. С. 93–98.
3. Сорокин М.Ю., Касьянов Е.Д., Рукавишников Г.В., Макаревич О.В., Незнанов Н.Г., Семенова Н.В., Лутова Н.Б., Мазо Г.Э. Влияние пандемии COVID-19 на психическое здоровье медицинских работников в России // Медицинская этика. 2020. № 2. С. 27–34.
4. Сорокин М.Ю., Касьянов Е.Д., Рукавишников Г.В., Макаревич О.В., Незнанов Н.Г., Лутова Н.Б., Мазо Г.Э. Психологические реакции населения как фактор адаптации к пандемии COVID-19 // Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева. 2020. № 2. С. 87–94.
5. Сорокин М.Ю., Касьянов Е.Д., Рукавишников Г.В., Макаревич О.В., Незнанов Н.Г., Лутова Н.Б. и соавт. Структура тревожных переживаний, ассоциированных с распространением COVID-19: данные онлайн-опроса // Вестник РГМУ. 2020. № 3. С. 77–84.
6. Abdoli S., Doosti Irani M., Hardy L.R., Funnell M. A discussion paper on stigmatizing features of diabetes // Nurs. Open. 2018. Vol. 5. N 2. P. 113–119.
7. Bai Y., Lin C.C., Lin C.Y., Chen J.Y., Chue C.M., Chou P. Survey of stress reactions among health care workers involved with the SARS outbreak // Psychiatr. Serv. 2004. Vol. 55. N 9. P. 1055–1057.
8. Blixen C.E., Kanuch S., Perzynski A.T. et al. Barriers to self-management of serious mental illness and diabetes // Am. J. Health Behav. 2016. Vol. 40. N 2. P. 194–204.
9. Bonadonna L.V., Saunders M.J., Zegarra R. et al. Why wait? The social determinants underlying tuberculosis diagnostic delay. // PLoS One. 2017. Vol. 12. N 9. P. 18.
10. Bohlken J., Schömig F., Lemke M., Pumberger M., Riedel-Heller S. COVID-19-Pandemie: Belastungen des medizinischen Personals // Psychiatrische Praxis. 2020. Vol. 47. N 04. P. 190–197.
11. Chang S., Cataldo J. A systematic review of global cultural variations in knowledge, attitudes and health responses to tuberculosis stigma // Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2014. Vol. 18. N 2. P. 168–173.
12. Chatterjee S.S., Bhattacharyya R., Bhattacharyya S., Gupta S., Das S., Banerjee B.B. Attitude, practice, behavior, and mental health impact of COVID-19 on doctors // Ind. J. Psychiatry. 2020. Vol. 62. P. 257–265.
13. Chew N., Lee G., Tan B., Jing M., Coh Y., Ngian N. A multinational, multicenter study of the psychological outcomes and associated physical symptoms amongst healthcare workers during COVID-19 outbreak // Brain, Behav. Immun. 2020. Accepted 18 April 2020. pp.7. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.049>
14. Chua S.E., Cheung V., Cheung C. et al. Psychological effects of the SARS outbreak in Hong Kong on high-risk health care workers // Can. J. Psychiatry. 2004. Vol. 49. N 6. P. 391–393.
15. Clark L., Stehens A.F., Liao S. et al. Coping with COVID-19: ventilator splitting with differential driving pressure using standard hospital equipment // Anaesthesia. 2020 Apr 9. doi: 10.1111/anae.15078
16. Du H., Chi P., Li X., Zhao J., Zhao G. Relational self-esteem, psychological well-being and social support in children affected by HIV // J. Health Psychol. 2014. Vol. 20. P. 1568–1578.
17. Ekstrand M.L., Bharat S., Ramakrishna J. et al. Blame, symbolic stigma and HIV misconceptions are associated with support for coercive measures in urban India // AIDS Behav. 2012. Vol. 16. N 3. P. 700–710.
18. Hassannia L., Taghizadeh F., Moosazadeh M., Zarinami M., Taghizadeh H., Dooki A.F. Anxiety and depression Health workers and general population during COVID-19 epidemic in Iran: a Web-based Cross-Sectional Study // medRxiv preprint. May 9 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.05.20089292>
19. Huang J., Liu F., Teng Z. et al. Oxford University Press for the Infectious Disease Society of America; 2020. Care for psychological status of frontline medical staff fighting against COVID-19
20. Hussian-Moghaddam H., Zamani N., Kolahi A.-As. COVID-19 pandemic, health care providers' contamination and death: an international view // Critical Care. 2020. Vol. 24. P. 28.
21. Kang L., Ma S., Chen M., Yang J., Wang Y., Li R. et al. Impact on mental health and perceptions of psychological care among medical and nursing staff in Wuhan during the 2019 novel coronavirus disease outbreak: A cross-sectional study. // Brain, Behav. Immun. 2020. Vol. 87. P. 11–17.
22. Lai J., Ma S., Wang Y. et al. Factors Associated With Mental Health Outcomes Among Health Care Workers Exposed to Coronavirus Disease 2019 // JAMA Netw. Open. 2020. Vol. 3. N 3. P. 76.
23. Lee A.M., Wong J.G., McAlonan G.M. et al. Stress and psychological distress among SARS survivors 1 year after the outbreak // Can. J. Psychiatry. 2007. Vol. 52. N 4. P. 233–240.
24. Li W., Frank E., Zhao Z., Chen L., Wang Z., Burmeister M. et al. Mental Health of Young Physicians in China During the Novel Coronavirus Disease 2019 Outbreak // JAMA Network Open. 2020. Vol. 3. N 6. P. e2010705.
25. Link B., Cullen F., Frank J., Wozniak J. The Social Rejection of Former Mental Patients: Understanding Why Labels Matter // Am. J. Sociol. 1987. Vol. 92. N 6. P. 1461–1500.
26. Liu C., Yang Y., Zhang X., Xu X., Dou Q., Zhang W. et al. The prevalence and influencing factors in anxiety in medical workers fighting COVID-19 in China: a cross-sectional survey // Epidemiol. Infection. 2020. Vol. 148.
27. Liu N., Zhang F., Wei C., Jia Y., Shang Z., Sun L. et al. Prevalence and predictors of PTSS during COVID-19 outbreak in China hardest-hit areas: Gender differences matter // Psychiatr. Res. 2020. Vol. 287. P. 12–21.
28. Lu W., Wang H., Lin Y., Li L. Psychological status of medical workforce during the COVID-19 pandemic: A cross-sectional study // Psychiatr. Res. 2020. Vol. 288. P. 29–36.
29. Maund R., Hunter J., Vincent L. et al. The immediate psychological and occupational impact of the 2003 SARS outbreak in a teaching hospital // CMAJ. 2003. Vol. 168. N 10. P. 1245–1251.
30. Mo Y., Deng L., Zhang L., Lang Q., Liao C., Wang N. et al. Work stress among Chinese nurses to support Wuhan in fighting against COVID-19 epidemic // J. Nurs. Management. 2020. Vol. 28. N 5. P. 10002–1009.
31. McGinty E.E., Presskreischer R., Han H., Barry C.L. Psychological Distress and Loneliness Reported by US Adults in 2018 and April 2020 // JAMA. Published online June 03, 2020. doi:10.1001/jama.2020.9740
32. Nyblade L., Stangl A., Weiss E. et al. Combating HIV stigma in health care settings: What works? // J. Int. AIDS Soc. 2009. Vol. 12. N 1. P. 12–15.
33. Özdin S., Bayrak Özdin Ş. Levels and predictors of anxiety, depression and health anxiety during COVID-19 pandemic in Turkish society: The importance of gender // Int. J. Soc. Psychiatry. 2020 Vol. 66. N 5. P. 504–511.
34. Pan R., Zhang L., Pan J. The Anxiety Status of Chinese Medical Workers During the Epidemic of COVID-19: A Meta-Analysis // Psychiatry Investig. 2020 May. Vol. 17. N 5. P. 475–480.
35. Ramaci T., Barattucci M., Ledda C., Rapisarda V. Social Stigma during COVID-19 and its Impact on HCWs Outcomes // Sustainability. 2020. Vol. 12. P. 34–38.
36. Ramaci T., Barattucci M., Vella F. et al. Straining at work and its relationship with personality profiles and individual consequences in healthcare workers (HCWs) // Int. J. Environ Public Health. 2020. Vol. 17. N 2. P. 610.
37. Rathod S., Pallikadavath S., Young A.H. et al. Psychological impact of COVID-19 pandemic: protocol and results of first three weeks from international cross-section survey on health professionals // J. Affect. Dis. Rep. 2020. Vol. 1. P.100–105.
38. Rueda S., Mitra S., Chen S. et al. Examining the associations between HIV-related stigma and health outcomes in people living with HIV/ AIDS: a series of meta-analyses // BMS Open. 2016. Vol. 6. N 7. P. 53.
39. Senni M. COVID-19 experience in Bergamo, Italy // Eur. Heart J. 2020. Vol. 41. N 19. P. 1783–1784.
40. Sen S., Karaca-Mandic P., Georgiou A. Association of Stay-at-Home Orders With COVID-19 Hospitalizations in 4 States // JAMA. 2020. Vol. 323. N 24. P. 2522–2524.
41. Shi Y., Wang J., Yang Y., Wang Zh., Wang G., Hashimoto K., Zhang K., Liu H. Knowledge and attitudes of medical staff in Chinese psychiatric hospitals regarding COVID-19. // Brain, Behav. Immun. Health. 2020. Vol. 4. P. 64.
42. Sowislo J.G., Orth U. Does low self-esteem predict depression and anxiety? A meta-analysis of longitudinal studies // Psychol. Bull. 2013. Vol. 139. P. 213–240.
43. Taylor S., Landry C., Paluszek M., Fergus T., McKay D., Asmundson G. Development and initial validation of the COVID Stress Scales // J. Anxiety Dis. 2020. Vol. 72. P. 22–32.
44. Van Brakel W.H. measuring health-related stigma - a literature review // Psychol. Health Med. 2006. Vol. 11. N 3. P. 307–334.
45. Van Bekel L.C., Brouwers E.P., Van Weeghel J., Garretsen H.F. Stigma among health professionals towards patients with substance use disorders and its consequences for healthcare delivery: systematic review // Drug Alcohol Depend. 2013. Vol. 131. N 1. P. 23–35.
46. World Health Organization Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). Published January 30, 2020. Accessed February 2, 2020. [https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))
47. Xu L., Xu Q. Hui, Wang C. Ming, Wang I. Psychological status of surgical staff during the COVID-19 outbreak // Psychiatry Res. 2020. Vol. 288. P. 95–105.
48. Zhong B.L., Luo W., Li H.M., Zhang Q.Q., Liu X.G., Li W.T., Li Y. Knowledge, attitudes, and practices towards COVID-19 among Chinese residents during the rapid rise period of the COVID-19 outbreak: a quick online cross-sectional survey // Int. J. Biol. Sci. 2020 Vol. 16. N 10. P. 1745–1752.

ПОПУЛЯЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ МЕДРАБОТНИКОВ РОССИИ: ФАКТОРЫ ДИСТРЕССА, АССОЦИИРОВАННОГО С ПАНДЕМИЕЙ COVID-19

М.Ю. Сорокин, Е.Д. Касьянов, Г.В. Рукавишников, О.В. Макаревич,
Н.Г. Незнанов, Н.Б. Лутова, Г.Э. Мазо

Цель исследования: изучение структуры и тяжести психологического стресса, а также стигматизации в различных группах медицинских работников на разных этапах пандемии COVID-19.

Материал и методы: данные исследования были получены по результатам двух фаз онлайн опроса (с 30 марта по 5 апреля и с 4 по 10 мая 2020 года). В исследовании приняли участие 1 800 русскоговорящих медицинских работников (8% в обеих фазах). Уровень тревожного дистресса оценивался по шкале Психологического стресса (PSM-25), стигматизация лиц с респираторными симптомами по модифицированной шкале воспринимаемой стигматизации (PDD; Cronbach's $\alpha=0,74$).

Результаты. Во второй фазе возрастало число использованных участниками мер по профилактике инфекции (с $3,7\pm1,5$ до $4,3\pm1,4$) и выраженность стигмы (с $16,5\pm3,3$ до $17,6\pm3,4$ баллов). При этом средний показатель психологического стресса снижался: с $80,6\pm31,0$ до $76,6\pm31,0$ баллов. Врачи испытывали больший стресс в сравнении со средним и младшим медперсоналом ($81,2\pm31,0$ балл в сравнении с $70,7\pm30,0$ и $62,8\pm26,1$), но были в меньшей степени склонны к стигматизации инфицированных COVID-19 лиц ($16,9\pm3,3$ баллов в сравнении с $18,3\pm3,2$ и $18,3\pm3,5$), а также использовали меньше профилактических мер, чем

средний медперсонал ($4,1\pm1,4$ и $4,4\pm1,4$ соответственно). Повышение вероятности контакта с инфицированными лицами было ассоциировано с более высокими показателями стресса (отсутствие контакта – $67,9\pm29,0$ баллов, вероятный контакт – $81,8\pm29,3$, наличие контакта – $97,5\pm31,0$). В то же время наличие контактов было ассоциировано со снижением числа используемых защитных мер ($4,0\pm1,4$). Наибольшее число контактов указывали врачи ($\chi^2=123,0$; $p=0,00$), а также наиболее молодые (средний возраст – 36 ± 12 лет) и наименее опытные (средний стаж – 13 ± 12 лет) медработники. Анестезиологи-реаниматологи были наиболее подвержены тревожному дистрессу ($103,0\pm22,4$ балла).

Заключение. Непосредственный контакт с коронавирусной инфекцией связан со значительным повышением уровня стресса у медработников и одновременным снижением числа используемых защитных мер. При этом пандемия подрывает психическое здоровье наиболее молодых и высококвалифицированных специалистов. Стигматизация пациентов с COVID-19 среди медработников не связана напрямую с риском инфицирования и наиболее распространена среди среднего и младшего медперсонала.

Ключевые слова: коронавирус, пандемия, COVID-19, психическое здоровье, тревога, медработники, стигма.

A POPULATION STUDY OF MENTAL HEALTH IN RUSSIAN MEDICAL WORKERS: FACTORS OF DISTRESS ASSOCIATED WITH COVID-19 PANDEMIC

M.Yu. Sorokin, E.D. Kasyanov, G.V. Rukavishnikov, O.V. Makarevich,
N.G. Neznanov, N.B. Lutova, G.E. Mazo

The aim of our study: is to evaluate the structure and severity of psychological distress and stigmatization in different categories of health care workers during the COVID-19 pandemic.

Material and Methods: The data was obtained from the 2 phases of the online-survey (March 30 – April 5 and May 4 – May 10, 2020). In total 1800 Russian-speaking health care workers participated (8% of respondents in both stages). The level of anxiety distress was evaluated by the Psychological stress scale (PSM-25), stigmatization of individuals with respiratory symptoms – with modified Perceived devaluation-discrimination scale (PDD; Cronbach's $\alpha=0,74$).

Results: The number of strategies to prevent infection (3.7 ± 1.5 vs. 4.3 ± 1.4) and the stigma levels (16.5 ± 3.3 vs. 17.6 ± 3.4) increased in the second phase. The psychological stress levels (from 80.6 ± 31.0 to 76.6 ± 31.0) however decreased. Physicians experienced more stress compared with nurses and paramedical personnel (81.2 ± 31.0 vs. 70.7 ± 30.0 and 62.8 ± 26.1) but were less likely to stigmatize COVID-19 infected individuals (16.9 ± 3.3 vs. 18.3 ± 3.2 and 18.3 ± 3.5) and used fewer infection preventive strategies than nurses (4.1 ± 1.4 vs. 4.4 ± 1.4). The increasing probability of the

contact with infected individuals was associated with the higher levels of psychological stress (definitely no contact – 67.9 ± 29.0 , probable contact – 81.8 ± 29.3 , definite contact – 97.5 ± 31.0). However, the reported contact was associated with decreasing number of practiced protective strategies (4.0 ± 1.4). The highest rates of contacts with COVID-19 patients were reported by physicians ($\chi^2=123.0$; $p=0.00$), and also by the youngest (mean age 36 ± 12 years) and less experienced health care workers (13 ± 12 years). Anesthesiologists and ICU physicians (103.0 ± 22.4) were most susceptible to anxious distress.

Conclusions: Direct contact with coronavirus infection is associated with a significant increase in stress among medical personnel and neglect of individual protective strategies. The pandemic growing scale compromises the psychological well-being of the youngest and highly qualified specialists. However, the social reactions of distancing and stigmatizing patients with COVID-19 are not directly associated with the risks of infection in health care workers, and are most prevalent among nurses and paramedical personnel.

Key words: coronavirus, pandemic, COVID-19, mental health, anxiety, health care workers, stigma.

Михаил Юрьевич Сорокин – кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения интегративной фармакопсихотерапии больных с психическими расстройствами ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М.Бехтерева» МЗ РФ; e-mail: m.sorokin@list.ru

Евгений Дмитриевич Касьянов – аспирант, младший научный сотрудник отделения трансляционной психиатрии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М.Бехтерева» МЗ РФ; e-mail: ohkasyan@yandex.ru

Григорий Викторович Рукавишников – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения трансляционной психиатрии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М.Бехтерева» МЗ РФ; e-mail: grigory_v_r@mail.ru

Ольга Владимировна Макаревич – младший научный сотрудник отделения интегративной фармакопсихотерапии больных с психическими расстройствами ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М.Бехтерева» МЗ РФ; e-mail: lysska@mail.ru

Николай Григорьевич Незнанов – профессор, доктор медицинских наук, директор, научный руководитель отделения гериатрической психиатрии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М.Бехтерева» МЗ РФ; зав. кафедрой психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова» МЗ РФ; e-mail: spbinb@bektetev.ru

Наталья Борисовна Лутова – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель отделения интегративной фармакопсихотерапии больных с психическими расстройствами ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М.Бехтерева» МЗ РФ; e-mail: lutova@mail.ru

Галина Элевна Мазо – доктор медицинских наук, ученый секретарь, руководитель отделения трансляционной психиатрии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М.Бехтерева» МЗ РФ; e-mail: galina-mazo@yandex.ru

ПСИХОГЕННЫЕ И ЭНДОГЕННЫЕ ДЕПРЕССИИ В РАМКАХ РЕКУРРЕНТНОГО ДЕПРЕССИВНОГО РАССТРОЙСТВА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В.И. Крылов¹, Г.М. Зиятдинов²

¹ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России,

²Клиника «Инсайт», Казань

Аффективные расстройства – феноменологически сложные состояния, включающие нарушения различных сфер психической деятельности и соматических функций. Депрессивные состояния представляют собой гетерогенную группу расстройств, которые различаются между собой как по клиническим проявлениям, так и по течению и прогнозу.

Первые депрессивные эпизоды при рекуррентном депрессивном расстройстве (РДР) обычно провоцируются внешними, наиболее часто психогенными факторами. Данное обстоятельство определяет актуальность проблемы дифференциации психогенных и эндогенных депрессий.

Для психогенных депрессивных состояний характерна: временная связь между действием травмирующих обстоятельств и возникновением заболевания (психотравмирующие обстоятельства предшествуют возникновению болезни); отражение психотравмирующей ситуации в содержании болезненных нарушений; благоприятная обратная динамика болезни после разрешения психотравмирующей ситуации.

Для психогенных депрессий характерна «выводимость» симптомов болезни из особенностей психотравмирующей ситуации, «звучание» психической травмы в клинической картине. Содержание психотравмирующих обстоятельств находит наиболее отчетливое отражение в фабуле депрессивных идей различной психопатологической структуры (доминирующих, навязчивых, сверхценных, бредовых).

Диагностическая квалификация депрессивных состояний базируется в первую очередь на двух основных моментах – оценке текущего психического статуса и данных о динамике болезни. Ступенчатый подход к диагностике предполагает определение доминирующего гипотимного аффекта и оценку уровня (регистра) нарушения психической деятельности.

Доминирующий гипотимный аффект является основной составляющей депрессивного синдрома. Модальность гипотимного аффекта определяет

особенности других компонентов депрессивного синдрома [2]. Выделение преобладающего депрессивного аффекта имеет существенное значение при оценке состояния и выборе терапии. В то же время в клинической практике достаточно часто встречаются состояния, при которых элементарные гипотимные аффекты (тоска, апатия, тревога) представлены в различных пропорциях и соотношениях.

Оценка уровня (тяжести) депрессии позволяет дать ответ на два важных вопроса – где должен лечиться больной с депрессией и кто его должен лечить. Лечение большинства больных с депрессиями непсихотического уровня может проводиться в амбулаторных и полустационарных условиях. Лечащим врачом больного с непсихотической депрессией может быть не только врач-психиатр, но и врач общей практики¹. Разграничение депрессий невротического и психотического уровня должно осуществляться с учетом совокупности следующих психопатологических признаков.

1. Для непсихотических депрессий характерно наличие реактивности настроения, зависимости настроения от внешних ситуационных факторов. При психотических депрессиях имеет место утрата эмоциональной реактивности, настроение практически не зависит от внешних факторов.

2. Депрессии непсихотического уровня имеют преимущественно субъективный характер, выраженная внешне заметная идеаторная и моторная заторможенность отсутствует. Для депрессий психотического уровня свойственно выраженное, заметное окружающим речедвигательное торможение.

3. Для депрессий непсихотического уровня характерно преобладание в общем строе мыслей депрессивных идей доминирующего или сверхценного характера. Депрессивные идеи в этом случае осно-

¹ Данный вопрос в настоящее время широко обсуждается и единого мнения по нему не сформировано (в том числе это касается и ряда правовых трактовок) [ред.]

ываются на переоцениваемых реальных событиях и фактах, поддаются частичной логической коррекции. Для доказательства собственной малоценности, никчемности используются события настоящего и недавнего прошлого. При психотическом уровне расстройств депрессивные идеи имеют бредовой характер, не поддаются даже частичной логической коррекции. В фабуле депрессивных идей фигурируют события многолетней давности.

4. При депрессиях непсихотического уровня свойственно нозогнозическое отношение к депрессивным нарушениям. При депрессиях, достигающих степени психоза, критика к болезненным нарушениям отсутствует.

Кроме того, дополнительное диагностическое значение имеет феноменологическая оценка деперсонализационных расстройств в структуре депрессии. Для депрессий непсихотического уровня в большей степени характерна деперсонализация измененности. При депрессиях психотического уровня могут наблюдаться более тяжелые варианты нарушений самосознания – деперсонализация утраты и деперсонализация отчуждения [4].

Необходимо отметить, что понятие депрессия с психотическими чертами, используемое в МКБ-10, и традиционное для отечественной психиатрии понятие депрессия психотического уровня не являются синонимичными. В МКБ-10 основанием для отнесения состояния к депрессии с психотическими чертами достаточно всего лишь одного признака – наличия симптоматики галлюцинаторно-параноидного регистра.

Оценка тяжести депрессии во многом определяет выбор антидепрессивной терапии. Использование при депрессиях непсихотического уровня так называемых «малых антидепрессантов» может оказать терапевтический эффект и позволит добиться ответа на терапию. Назначение препаратов данной группы при психотическом уровне депрессии в подавляющем большинстве случаев не даст результата.

Ниже приводится клинический случай, иллюстрирующий указанные положения.

Анамнез жизни. Больная Б., 69 лет. Родилась в Украине, в семье инженеров. Воспитывалась в полной семье с бабушкой. Детский сад не посещала. В школу пошла в семь лет, училась хорошо. Среди сверстников не выделялась, чаще держалась в стороне, стараясь не заводить ни с кем тесных дружеских отношений – не испытывала в этом потребности. Круг интересов был нешироким, ограничивался школьной программой. Во взаимоотношениях с одноклассниками и учителями придерживалась дистанции.

Менструации с 13 лет с синдромом предменструального напряжения с преобладанием раздражительности, обидчивости. Менопауза с 58 лет.

После 10 классов по настоянию матери поступила в технический ВУЗ (специальность – инженер-

технолог). Отношения с матерью всегда были холодными, никогда не испытывала к ней тёплых чувств: «у мамы с бабушкой также было». На первом курсе института впервые влюбилась. После непродолжительного романа молодой человек без объяснений прекратил с ней отношения. Тяжело переживала «предательство» – снизилось настроение, развилась апатия, резко снизилась самооценка, появились суицидальные мысли, нарушились сон и аппетит, потеряла в весе. Из-за того, что пропускала занятия в институте (уходила из дома как обычно, но время проводила в парке), была угроза отчисления. Такое состояние продолжалось 2–3 месяца. Вышла из депрессии через агрессию (появилась злоба на весь мир, во всём обвиняла окружающих). Долгое время избегала отношений с мужчинами, крайне грубо реагируя на любые проявления внимания с их стороны. Вышла замуж перед окончанием обучения в институте, зная, что жених по распределению должен уехать в Казань. Со слов пациентки, город значения не имел, хотела уехать подальше из дома. Замуж вышла без любви. В дальнейшем, к мужу привыкла, «уважала».

В возрасте 26 и 29 лет родила 2-х детей – сына и дочь. Во время беременности, после родов значимых изменений настроения не отмечала. С мужем работала на одном предприятии инженером. В 90-е годы из-за финансовых трудностей на предприятии занялись торговлей, вели свой бизнес, который стал довольно успешным и прибыльным. Ключевые решения принимала самостоятельно.

Когда пациентке было 46 лет, муж скоропостижно скончался. Смерть мужа переживала тяжело. Состояние было похоже на испытанное на первом курсе института – отмечала апатию, упадок сил, сниженное настроение, желание уединиться, мало времени уделяла бизнесу. Делами фирмы занимались подросток сын. За медицинской помощью не обращалась. Депрессивный эпизод продолжался 4–5 месяцев, симптоматика редуцировалась самостоятельно, что совпало со знакомством с мужчиной на 9 лет младше пациентки. Появился интерес к жизни. Отношения с мужчиной продлились около 1,5 лет и прекратились по её инициативе. В последующем несколько раз вступала в отношения с мужчинами на 11–16 лет моложе её. Привлекала заботой, подарками, деньгами. Романы продолжались по 2–3 года, расставания переносила без глубоких переживаний. В этот период жизни настроение было ровным, продолжала работать, поддерживала отношения с родственниками.

В ноябре 2014 года (64 года) впервые обратилась к психотерапевту. Психическое состояние: выглядит соответственно возрасту. Правильно ориентирована в месте, времени и собственной личности. Одето опрятно, стильно, носит современную аккуратную стрижку, умеренно пользуется косметикой. Во время беседы сидит в напряженной позе. Выражение лица

также напряженное, во время всей беседы ни разу не улыбнулась. На вопросы отвечает по существу, развернуто. Себя характеризует как человека ответственного. Рассказывает об огромной ответственности, которая лежит на ней – дети, хоть и взрослые; внуки, один из которых инвалид. Говорит о том, что вынуждена полностью заниматься делами фирмы, не готова передать детям руководство. Сообщила, что настоящее ухудшение психического состояния возникло в течение последнего месяца без видимых причин. Отмечает сниженное настроение, подавленность, снижение интересов. Испытывает тревожные сомнения, касающиеся будущего, носящие навязчивый характер. При этом сожалеет, что «взвалила» на себя непосильную ношу. Отмечает, что стала несобранной, рассеянной. Беспокоят идеи малоценности, чувствует себя «поглупевшей», опасается «не начало ли это болезни Альцгеймера?». Эпизодически, преимущественно в утренние часы, беспокоит чувство тоски, которое ощущает как «тяжесть и тоску» в груди. Апатична, может подолгу лежать в постели. Высказывает жалобы на трудности сосредоточения и концентрации внимания, ухудшение памяти на текущие события.

В состоянии прослеживается отчетливый суточный ритм. Так, в утренние часы возрастает интенсивность тревоги, тоски; к вечеру, к 18–19 часам чувствует себя лучше. Аппетит снижен, похудела, на сколько не может сказать, так как не взвешивалась, «одежда стала более свободной». Сон поверхностный с частыми пробуждениями. Суицидальные мысли отрицает.

Амбулаторно был назначен бринтелликс в стартовой дозе 5 мг в сутки с увеличением дозы до 10 мг через 4 дня. После 12 дней приема препарата пациентка позвонила и сообщила, что состояние начало улучшаться. Следующее обращение через 16 дней. Отмечала, что стала немного активнее. Улучшился сон. Клинически значимое улучшение состояния наступило через 2 месяца регулярного приема препарата бринтелликс в дозе 10 мг/сут. Стала активнее, появился интерес к жизни, включилась в работу фирмы. Принимала бринтелликс в течение 2 лет до декабря 2016 года, когда он был отменен лечащим врачом. В 2017–2019 годы регулярно (раз в 2–3 мес.) посещала врача-психиатра. Состояние было ровным. Продолжала работать, хоть и в меньшем объеме, передавала полномочия сыну. Занималась ведением хозяйства в загородном доме.

3 июня 2020 года (69 лет) пришла на прием. Состояние изменилось за месяц до этого. Полностью переехала из городской квартиры в загородный дом, много времени проводила в постели, ела мало. На приеме вяла. Настроение снижено. Макияж минимален, волосы седые, но причесаны. Мышление замедлено. Голос тихий. Ответы после паузы. Суицидальные мысли отрицает. Сон нарушен с преобладанием ранних пробуждений. Надеется на купиро-

вание депрессии – «давайте я снова начну принимать бринтелликс». Отмечает трудности концентрации внимания. Тревога, со слов пациентки, не такая выраженная, как в прошлую депрессию – «наверное из-за того, что знала: надо идти к врачу».

Результаты экспериментально-психологического обследования

Мышление. «Исключение лишнего», «Определение понятий», «Обобщения»: выполняет с единичными ошибками, связанными с опорой на конкретно-ситуативные признаки понятий. «Толкование пословиц»: объяснения адекватны смыслу, в основном строятся на использовании синонимов, перефразировании.

Память и внимание. Результаты свидетельствуют о снижении уровня активного внимания при запоминании аудиальных и зрительных стимулов. Использование таблицы Шульте свидетельствуют о быстром истощении внимания в процессе работы.

Эмоциональная сфера. «Шкала самооценки депрессии Бека»: 33 балла, что соответствует тяжелой депрессии. «Интегративный тест тревожности»: высокий уровень ситуативной тревожности с высокими показателями по шкалам «эмоциональный дискомфорт», «астенический компонент тревожности», «фобический компонент тревожности», «тревожная оценка перспективы» и «социальная защита». Высокий уровень личностной тревожности, с высокими показателями по всем шкалам. Пик профиля по шкалам депрессии и психастении свидетельствует о выраженных тревожно-мнительных чертах характера со склонностью к самобичеванию, болезненному самонаблюдению, напряженности, нерешительности и подавленности.

Заключение. При исследовании мышления выявляется снижение уровня обобщения, тенденция к обобщению по конкретно-ситуативным признакам. Исследование памяти и внимания показало снижение активного внимания при запоминании как зрительных, так и аудиальных стимулов, а также снижение концентрации, переключаемости и объема внимания. В эмоциональной сфере определяется тяжелая депрессия, высокий уровень ситуативной и личностной тревожности. Профиль личности свидетельствует о выраженных тревожно-мнительных чертах характера, нерешительности и подавленности.

Неврологический статус – без выявленной очаговой симптоматики.

При комплексном *соматическом обследовании* признаков декомпенсации заболеваний внутренних органов не обнаружено.

Диагноз: Рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод средней степени без соматических симптомов. Шифр по МКБ-10 F33.10.

Пациентке вновь был назначен бринтелликс в стартовой дозе 5 мг в сутки с рекомендацией увели-

чения дозы до 10 мг через 4 дня, труксал 12,5 мг на ночь. Состояние начало улучшаться к концу второй недели. Психическое состояние на приеме через месяц: пациентка уверенная, спокойная. Выглядит значительно лучше по сравнению с началом терапии. На лице макияж, аккуратная прическа, одежда, подбрана со вкусом. Улыбается. На вопросы отвечает в плане заданного, подробно. Отмечает улучшение состояния, сон без пробуждений, повышение социальной активности – вновь включилась в жизнь семьи. Настроение ровное.

В представленном наблюдении клиническая картина болезни характеризуется повторяющимися депрессивными состояниями. Развитие двух первых депрессивных эпизодов совпадает по времени с действием психотравмирующих факторов. В первом случае в возрасте 17 лет – это измена, разрыв отношений с любимым человеком. В переживаниях больной доминирует чувство обиды, явления эмоциональной гиперестезии, определявшие повышенную раздражительность, склонность к дисфорическим реакциям. Моторной и идеаторной заторможенности не отмечается. Имели место соматические симптомы депрессии – нарушение сна, потеря аппетита с похуданием. Особенностью данного случая является формирование после выхода из депрессии избирательного поведения избегания лиц мужского пола. С точки зрения психопатологической структуры данное состояние может быть квалифицировано как депрессия невротического уровня со сменой доминирующего гипотимного аффекта или депрессия с недифференцированным гипотимным аффектом [2]. Выход из депрессии с практически полным постепенным восстановлением прежнего уровня профессиональной и социальной активности.

Второе депрессивное состояние спровоцировано потерей близкого человека – смертью мужа. Сниженное настроение сменяется апатией, безразличием. В структуре депрессии выражен астенический компонент («упадок сил»). Моторной и идеаторной заторможенности не определяется. Устойчивых депрессивных идей не наблюдалось. Второй депрессивный эпизод более длительный – около пяти месяцев. Выход из депрессии без резидуальной симптоматики, с восстановлением прежнего уровня активности. Завершение депрессивного состояния совпадает по времени с изменением жизненной ситуации – знакомство с новым мужчиной, что подтверждает роль психогенного фактора в генезе болезни.

Первые два депрессивных эпизода невротического уровня соответствуют общим критериям психогенных заболеваний К.Ясперса и могут быть квалифицированы с использованием диагностических критериев МКБ-10 как расстройства адаптации, депрессивная реакция F43.2.

Развитие третьего депрессивного эпизода в возрасте 64 лет постепенное, без видимых причин. Доминирует тоскливый аффект («подавленность»).

Имеют место явления ангедонии – «снижение интереса к прежней деятельности». Обращает на себя внимание значительный удельный вес в структуре депрессии тревоги («напряженная поза», «напряженное выражение лица»), что характерно для депрессивных состояний различной этиологии в инволюционном периоде. Отмечается суточная ритмика состояния – нарастание тоскливого аффекта в утренние часы. Кроме того, отмечается витализация аффекта. Больная чувствует настроение физически, телесно – «тяжесть в груди». Витализация аффекта – «особое качество аффекта, не сопоставимое с прежним эмоциональным опытом» [3], «соматопсихический комплекс с первичным нарушением общего чувства и вторичным аффективно-психологическим отражением» [1]. Больная субъективно ощущает себя «поглупевшей, что может быть связано с идеаторным торможением и когнитивными нарушениями. Нарушения когнитивных функций представлены «трудностями сосредоточения», «ухудшением памяти». Отмечается наличие ипохондрической окраски болезненных переживаний (опасения возникновения болезни Альцгеймера). Выявляется снижение аппетита, похудание, нарушение витальных функций («поверхностный сон с частыми пробуждениями»).

Таким образом, во время третьего эпизода прослеживается отчетливая «эндогенизация» клинической картины депрессии – появление симптомов не абсолютно специфичных, но предпочтительных для так называемых эндогенных депрессий (суточная ритмика, витализация аффекта, изменение направленности вектора депрессивных идей).

Развитие четвертого эпизода болезни в возрасте 69 лет постепенное, без внешней провокации. В отличие от трех первых приступов болезни обращает на себя внимания выраженность идеаторного торможения («ответы после пауз», «голос тихий»). Преобладает подавленное настроение с доминированием тоскливо-апатического аффекта. Присутствует отчетливый адинамический компонент («много времени проводит в постели», не следит за своим внешним видом). Косвенным признаком доминирования тоскливого аффекта являются ранние утренние пробуждения.

Отсутствие признаков так называемой «скрытой биполярности» (ранний возраст начала болезни, наличие наследственной отягощенности, сезонность проявлений болезни и т.д.) освобождает нас от необходимости проводить в данном случае дифференциальную диагностику между РДР и биполярным аффективным расстройством (БАР).

Современный этап развития психиатрии характеризуется сосуществованием двух противоположных подходов к диагностике психических и поведенческих расстройств. Большинство научных исследований основываются на мультидименсиональной модели и опираются на операциональные диагностические критерии. Дименсиональная модель отрицает

наличие четких границ между нормой и патологией, отдельными диагностическими категориями. Количественная и качественная оценка психических нарушений проводится по отдельным относительно самостоятельным составляющим или дименсиям.

В практической психиатрии продолжает доминировать категориальная модель диагностики. Категориальная модель предполагает наличие четких границ между отдельными диагностическими категориями, нормой и патологией. Клинические случаи, соответствующие критериям нескольких диагностических рубрик, рассматриваются в качестве переходных форм либо с позиции концепции коморбидности. Существует возможность наличия у одного человека нескольких видов аффективной патологии в течение жизни. Вследствие этого с течением времени при динамическом наблюдении за больным нередко приходится менять один категориальный диагноз на другой.

Под спектром понимают «континуум феноменов от нормы до патологии». Спектральный подход к диагностике и систематике психических и поведенческих расстройств, основанный на континуальном принципе, предполагает объединение сходных в клиническом (сходство в симптоматике и течение расстройства) и патогенетическом отношении (сходный морфологический субстрат, общие генетические факторы, общие биомаркеры) расстройств в единую группу. Целью спектрального подхода является объединение диагностических категорий в группы с целью совершенствования систематики и разработки оптимальных методов лечения.

На основе принципа полярности аффекта в единую группу расстройств аффективного спектра объединены РДР и БАР, являющиеся противоположными полюсами единого континуума. Расстройства аффективного спектра характеризуются возможностью взаимной трансформации. Возникновение маниакального эпизода у больного с несколькими депрессивными фазами свидетельствует о трансформации РДР в БАР.

Аналогичным образом единый спектр расстройств составляют депрессивные состояния с различным соотношением в генезе депрессии наследственных биологических и внешних средовых факторов. Крайними точками континуума являются эндогенные депрессии в рамках РДР и экзогенные, в частности, психогенные депрессии. Переходное промежуточное

положение в континууме занимают такие состояния как эндореактивная дистимия К.Вейбрехта, депрессии почвы К.Шнайдера.

Утверждение спектрального принципа диагностики и систематики психических расстройств не означает полного отказа от категориального принципа диагностики. Важно отметить, что любой категориальный диагноз может быть разделен на составляющие или дименсии посредством разделения целого на части.

Операциональная диагностика в современных классификациях психических и поведенческих расстройств предполагает выделение трех основных степеней тяжести депрессивного эпизода. В данном случае на сегодняшний день наиболее обоснованным представляется диагноз – «Рекуррентное депрессивное расстройство. Депрессивный эпизод. Текущий эпизод умеренной тяжести». По степени тяжести состояния текущий эпизод соответствует критериям депрессии непсихотического уровня. Два первых психогенных эпизода депрессии могут быть расценены как фазы с экзогенной провокацией.

Улучшение самочувствия и состояния отмечено со второй недели терапии вортиоксетином (бринтеликсом) в дозе 10 мг. Выбор антидепрессанта полимодального действия вортиоксетина (бринтеликса) определяется сбалансированным спектром психотропной активности с равномерным действием на основные компоненты депрессивного синдрома. Наряду с собственно антидепрессивным действием препарат обладает выраженным анксиолитическим эффектом, что чрезвычайно важно в данном случае.

Кроме того, наличие в клинической картине депрессии выраженных когнитивных нарушений требует подбора препарата, обладающего избирательным позитивным действием на когнитивные функции у депрессивных больных. Уникальность бринтеликса заключается в наличии у препарата первичного прокогнитивного действия, не зависящего от общего антидепрессивного эффекта. Наряду с этим препарат хорошо переносится и может с успехом применяться у больных пожилого возраста. Как известно, больные старшей возрастной группы отличаются повышенной чувствительностью к побочным эффектам психотропных препаратов. Больная нуждается в продолжении купирующей и в дальнейшем долечивающей и поддерживающей терапии тем же препаратом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ануфриев А.К. Избранные труды по психиатрии. М., Логос, 2013. 352 с.
2. Вертоградова О.П. Психопатологические критерии диагностики депрессии. Методические рекомендации. М., 1980. 20 с.
3. Краснов В.Н. Расстройства аффективного спектра. М.: Практическая медицина, 2011. 432 с.
4. Крылов В.И. Деперсонализационные расстройства (психопатологические особенности и систематика). Трудный пациент. 2019. № 5. С. 43–50.

ПСИХОГЕННЫЕ И ЭНДОГЕННЫЕ ДЕПРЕССИИ В РАМКАХ РЕКУРРЕНТНОГО ДЕПРЕССИВНОГО РАССТРОЙСТВА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В.И. Крылов, Г.М. Зиятдинов

На основе анализа случая из клинической практики обсуждаются вопросы диагностики и систематики депрессивных расстройств. Обосновывается необходимость анализа психопатологической структуры депрессии и уровневой оценки нарушения психической деятельности для выбора оптимальной терапевтической тактики.

Рассматривается спектральный подход к диагностике и систематике аффективных расстройств.

Ключевые слова: расстройства аффективного спектра, эндогенные депрессии, психогенные депрессии, рекуррентное депрессивное расстройство.

PSYCHOGENIC AND ENDOGENOUS DEPRESSION IN THE FRAMEWORK OF RECURRENT DEPRESSIVE DISORDER: CLINICAL CASE

V.I. Krylov, G.M. Ziatdinov

The publication discusses the diagnosis and systematics of depressive disorders based on the analysis of a case from clinical practice. The article substantiates the need to analyze the psychopathological structure of depression and the level assessment of mental activity disorders in order to

choose the optimal therapeutic tactics. The spectral approach to the diagnosis and systematics of affective disorders is considered.

Key words: affective spectrum disorders, endogenous depressions, psychogenic depressions, recurrent depressive disorder.

Крылов Владимир Иванович – доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии и наркологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова; e-mail: krylov2056@yandex.ru

Зиятдинов Гумар Махмутович – врач-психотерапевт высшей категории клиники «Инсайт» (Казань), заслуженный врач республики Татарстан, супервизор Российской психотерапевтической ассоциации.

ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА У ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ КАК МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА

А.Б. Шмуклер

*Московский научно-исследовательский институт психиатрии –
филиал ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России*

«Велик был год и страшен год
по рождестве Христовом 1918 ...»

М.А.Булгаков, «Белая гвардия»

Пандемия коронавирусной инфекции две тысячи двадцатого года многое изменила. Эти изменения коснулись и медицины. В большей степени заметны проблемы в организации медицинской помощи, отражающие неимоверно возросшую нагрузку на систему здравоохранения. Однако и собственно клинические вопросы, которые ставит пандемия COVID-19, заслуживают пристального внимания.

Мы по-прежнему пытаемся жить в неспешном ритме, диктуемом медициной, основанной на доказательствах. Вместе с тем, стремительно распространяющаяся инфекция регулярно заставляет поступаться выработанными правилами или даже прямо противоречить им. Это было особенно заметно в первые месяцы пандемии, когда оказывать неотложную и экстренную медицинскую помощь нередко приходилось методом проб и ошибок. Однако принимаемые в этот период решения не являлись слепым поиском верного подхода в конкретной клинической ситуации. Все большее значение приобретало клиническое мышление врача – умение оценить состояние пациента не только с точки зрения поражения того или иного органа (чаще всего речь шла о вирусной пневмонии), но и способность учитывать реакцию на патологический процесс всего организма. Успешная терапевтическая тактика строилась с учетом многих показателей комплексной оценки текущего статуса больного. Довольно быстро появилось осознание, что угроза жизни пациентов таится не только в поражении легких¹,

но и избыточном иммунном ответе, нарушениях свертывающей системы крови, декомпенсации эндокринных заболеваний, патологии со стороны сердечно-сосудистой системы, почек, других органов и тканей (напр., мышечной).

Не является исключением и центральная нервная система. Одними из первых и самых очевидных проявлений поражения нервной ткани является anosmia и нарушение (исчезновение) вкусовых ощущений [12, 16, 29]. Их распространенность варьирует в различных исследованиях, причем не исключено, что это связано с тяжестью заболевания. Так, сообщается, что у пациентов с COVID-19 легкой или умеренной тяжести нарушение обоняния отмечается в 85,6% случаев, нарушение вкуса – в 88,0% [16]. Итальянские исследователи указывали, что у пациентов с легкой симптоматикой частота встречаемости данных проявлений составляет 64,4% [29]. В то же время среди госпитализированных больных только 33,9% сообщали о нарушении восприятия запахов или вкусовых ощущений (у 18,6% пациентов наблюдались оба расстройства) [19]. Данные китайских авторов указывают на меньшую распространенность этих расстройств: соответственно 5,1% и 5,6% (при легком течении заболевания 5–7%, при тяжелом – 3%) [20]. При этом отмечается, что характерные для острых респираторных вирусных инфекций заложенность носа и ринорея зачастую отсутствуют у пациентов с COVID-19 [32, 37], а исследования, выполненные с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ) не выявили изменений обонятельных луковиц билатерально [11]. Проведенные ранее посмертные гистохимические исследования с помощью электронной микроскопии продемонстрировали наличие вируса SARS-Cov-1 в ряде нейронов, однако

¹ Само название заболевания SARS-Cov-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome related CoronaVirus 2) – тяжелый острый респираторный синдром, обусловленный коронавирусом 2, указывает на особое значение респираторных нарушений в клинической картине заболевания.

они не были обнаружены в нейронах обонятельной луковицы [14]. Высказывается предположение, что восходящее инфицирование вещества головного мозга возможно осуществляется через решетчатую пластину, и вирус SARS-CoV-2 ухудшает обоняние через центральные механизмы [6, 8, 9]. В целом, однако, центральные механизмы нарушения обоняния остаются не вполне ясными и требуют дальнейших исследований.

Еще одним последствием коронавирусной инфекции для центральной нервной системы может являться нарушение мозгового кровообращения, обусловленное сосудистым поражением и развитием гиперкоагулопатии, связанными с SARS-CoV-2 [28]. Кроме того, один из возможных механизмов развития мозговых инсультов связан с ангиотензин превращающим ферментом 2 (АПФ²), конвертирующим ангиотензин II в ангиотензин 1–7, обладающий вазодилаторной активностью. Замедление данного процесса может приводить к вазоконстрикции, повышению периферического сопротивления и, как результат, разрыву сосудов мозга.

Имеются указания, что при COVID-19 возможно развитие энцефалопатии и делириозного помрачения сознания, которые превышают частоту возникновения данных расстройств у других пациентов реанимационных отделений [20]. Опубликованные (в весьма ограниченном количестве) литературные данные свидетельствуют, что причиной вызываемой SARS-CoV-2 энцефалопатии в значительной степени является патологический иммунный ответ, а не только прямое вирусное поражение мозговой ткани [34]. В частности, имеются единичные сообщения об анти-NMDA рецепторном энцефалите у пациентов с COVID-19 [21].

Известно, что активация системы цитокинов, главным образом интерлейкина-1, интерлейкина-16, фактора роста некроза опухоли (TNF-alpha), приводит к повреждению гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и проникновению цитокинов в паренхиму мозга, особенно в височной доле, где ГЭБ слабее [31, 33]. Выраженный воспалительный ответ и проникновение компонентов крови периферических иммунных клеток в мозг способствуют нейровоспалению, приводящему к энцефалопатии и судорожным приступам, также наблюдаемым у пациентов с COVID-19 [34].

При этом нельзя недооценивать и прямое вирусное поражение мозговой ткани. Вирусные частицы могут проникать вместе с током крови в мозг и оказывать прямое повреждающее

действие на нейроны³. Проведенные ранее посмертные патологоанатомические исследования с использованием электронной микроскопии продемонстрировали наличие SARS-CoV-1 в некоторых нейронах у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом [36]. Однако только в отдельных клинических наблюдениях полимеразная цепная реакция в анализах спинномозговой жидкости пациентов с SARS-CoV-2 была положительной – большинство исследований дали негативный ответ [10].

Еще одним расстройством, выявляемым у пациентов с COVID-19 является менингит⁴ [22].

Имеются несколько описаний [10] развивающегося у пациентов с COVID-19 синдрома Гийена-Барре (Gullian-Barre syndrome) – расстройства, связанного с аутоиммунным (вследствие «молекулярной мимикрии») поражением периферической нервной системы с вовлечением нервов, контролирующих движения мышц, передающих болевые, температурные и осязательные ощущения, что может приводить к мышечной слабости и снижению чувствительности в конечностях. Кроме того, повышение уровня цитокинов может способствовать развитию васкулита сосудов, расположенных в мышечной ткани, приводя к их поражению и вне «молекулярной мимикрии». В целом выраженная мышечная слабость, наблюдаемая при COVID-19, чаще всего рассматривается как результат васкулита или миозита [15].

Обсуждаются возможные отсроченные последствия COVID-19, связанные с бессимптомным персистированием SARS-CoV-2 внутри нейронов без явных клинических проявлений и возможно приводящие к нейродегенерации многие годы спустя [18].

Следует отметить, что в отличие от неврологических проявлений внимание к тяжелым психическим расстройствам при COVID-19 уделяется в значительно меньшей степени. Преобладающее число статей касается острых стрессовых реакций и расстройств тревожного спектра в населении, а также у пациентов, страдающих данными расстройствами и в предшествующей пандемии новой коронавирусной инфекции период. Обзор данных исследований представлен в статье Д.Ю.Вельтищева и соавт. [2]. Авторы указывают на выявляемый различными исследователями высокий уровень тревожных и депрессивных состояний, а также нарушений сна. При этом опыт собственно контакта с инфекцией имел меньшее значение, чем психологические и социальные факторы, особенно при росте угрожающей и неопределенной информации в медиа-ресурсах.

² АПФ2 имеет сходство к S-гликопротеинам некоторых коронавирусов, включая SARS-CoV-2, и является, таким образом, точкой проникновения вируса в клетку. АПФ2 обнаруживается в большинстве тканей, главным образом на мембранах пневмоцитов II типа, энтероцитов тонкого кишечника, эндотелиальных клеток артерий и вен, гладкомышечных клеток в большинстве органов.

³ АПФ2 обнаруживается также на мембранах клеток нервной ткани.

⁴ Менингеальная оболочка богата сосудами при наличии высокого уровня АПФ2.

Обращает на себя внимание разнонаправленность динамики показателей суицидального поведения в различных регионах Российской Федерации и различные их значения в отдельные периоды пандемии [3, 4]. Аналогичная неоднозначность выявляется и для аддитивных расстройств.

Результаты систематического обзора и мета-анализа на основе публикаций, касающихся не только SARS-Cov-2, но и других коронавирусов (SARS-Cov-1, MERS-Cov), в целом подтверждают приведенные выше данные: в острый период заболевания может отмечаться спутанность сознания и возбуждение (психотическая симптоматика может быть следствием энцефалита и развивающейся энцефалопатии и, кроме того, индуцирована проводимой стероидной терапией), а также тревога, депрессия, нарушения сна, слабость, ухудшение памяти, нередко сохраняющиеся и после купирования острых инфекционных проявлений [26]. Имеются отдельные публикации, описывающие случаи персистирующей психотической симптоматики (бред преследования, слуховые и зрительные галлюцинации, ложные узнавания) после перенесенной новой коронавирусной инфекции при отсутствии анамнеза психических заболеваний до ее развития [17].

В целом психические и поведенческие нарушения, обнаруживаемые у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, могут быть подразделены на три группы: 1) обострения ранее существующих психических заболеваний; 2) развивающиеся в период острого периода болезни и 3) возникающие после купирования ее проявлений. Описания особенностей клинической картины психического заболевания (или констатация отсутствия таких особенностей) у пациентов, отнесенных к первой группе, практически не встречаются в доступной литературе, что требует проведения дополнительных исследований. В настоящее время также отсутствует достаточный клинический материал, позволяющий оценить долгосрочные (сохраняющиеся через 6–12 и более мес.) последствия перенесенной коронавирусной инфекции в отношении психического состояния таких пациентов (однако планирование таких исследований целесообразно осуществлять уже в настоящее время). Описания психических расстройств, связанных с острым периодом COVID-19, единичны, что, по-видимому, отражает не только (и не столько) относительную их редкость, но и недостаточное внимание врачей соматического профиля к данной проблеме, озабоченных в большей степени угрожающими жизни состояниями, обусловленными цитокиновым штормом и гиперкоагулопатией.

Между тем, во всех указанных случаях встает вопрос о назначении психотропной терапии. При этом, несмотря на появление уже в первые месяцы пандемии рекомендаций по осуществлению психиатрической помощи, включая психофармакотерапию, пациентам с новой коронавирусной инфекцией [1],

тактика ведения подобных случаев была чрезмерно упрощенной и сводилась к двум основным подходам: максимально возможная отмена психиатрического лечения (чаще наблюдалась в стационарах общесоматического профиля) или продолжение психотропной терапии без какой-либо коррекции либо лишь некоторое снижение доз назначаемых препаратов, что в большей степени было характерно для психиатрических организаций [неопубликованные данные].

Таким образом, по-прежнему является актуальным определение тактики ведения психиатрических пациентов, заболевших новой коронавирусной инфекцией. Во-первых, необходимо учитывать высокий уровень развития метаболического синдрома (включая дислипидемию, избыточный вес, артериальную гипертензию и гипергликемию, являющихся факторами риска тяжелых осложнений при COVID-19), в частности, у пациентов с шизофренией [24]. Во-вторых, следует иметь в виду возможное изменение метаболизма некоторых препаратов при наличии воспалительной реакции в легких; вирусная пневмония с явлениями дыхательной недостаточности может быть основанием для заметного снижения дозы психотропных средств или их полной отмены с последующим возобновлением терапии при нормализации температуры тела, функции дыхания и лабораторных показателей [1].

Следует избегать препаратов, которые увеличивают риск осложнений COVID-19 (напр., бензодиазепиновых транквилизаторов с длительным периодом полувыведения – феназепама, клоназепама, диазепама, угнетающих дыхательную функцию и, таким образом, усиливающих дыхательную недостаточность).

Особую осторожность необходимо соблюдать при использовании препаратов, вызывающих гиперсенсибилизацию, холинолитические побочные эффекты, влияющих на артериальное давление, частоту сердечного ритма, удлинение интервала QT. При тяжелых проявлениях заболевания с высокой температурой рекомендуется снизить дозу клозапина не менее, чем в 2 раза (при острых инфекционных заболеваниях уровень клозапина в крови может повышаться, приводя к клозапиновой интоксикации). Уменьшенная доза клозапина должна сохраняться на протяжении всего острого периода болезни вплоть до 3 дней после снижения температуры [27].

Имеются отдельные указания на успешное лечение панического расстройства, связанного с пандемией новой коронавирусной инфекции, вортиоксетином [38] и пароксетином [7].

Несколько неожиданными являются публикации, касающиеся прямого противовирусного действия некоторых психотропных средств. Так, отмечается, что противовирусной активностью обладает хлорпромазин [13, 25, 30]. В то же время следует иметь в виду потенциальное негативное влияние препарата на функцию дыхания (особенно в высоких дозах и в сочетании с бензодиазепинами). Кроме того, в

Взаимодействия противовирусных препаратов и антидепрессантов
[www.covid19-druginteractions.org]

	АТВ	АЗМ	ХЛХ	ФАВИ	ГХК	ИФН-β	ИВМ	ЛРВ/г	НТЗ	РДС	РБВ
Агомелатин	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔
Амитриптилин	↔	↔	↗	↗	↗	↔	↔	↗	↔	↔	↔
Бупропион	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓57%	↔	↔	↔
Циталопрам	↗	↗	↗	↗	↗	↔	↔	↗	↔	↔	↔
Кломипрамин	↗	↗	↗	↗	↗	↔	↔	↗	↔	↔	↔
Дезипрамин	↔	↔	↗	↔	↗	↔	↔	↗5%	↔	↔	↔
Доксепин	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↗	↔	↔	↔
Дулоксетин	↔	↔	↗	↔	↗	↔	↔	↗	↔	↔	↔
Эсциталопрам	↗	↗	↗	↗	↗	↔	↔	↗	↔	↔	↔
Флуоксетин	↔	↔	↗	↔	↗	↔	↔	↗	↔	↔	↔
Флувоксамин	↔	↔	↗	↔	↗	↔	↔	↗	↔	↔	↔
Имипрамин	↗	↗	↗	↗	↗	↔	↔	↗	↔	↔	↔
Литий*	↗	↗	↗	↗	↗	↔	↔	↗	↔	↔	↔
Мапротилин	↗	↗	↗	↗	↗	↔	↔	↗	↔	↔	↔
Миансерин	↗	↗	↗	↗	↗	↔	↔	↗	↔	↔	↔
Милнаципран	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Миргазепин	↗	↗	↗	↗	↗	↔	↔	↗	↔	↔	↔
Нефазодон	↗	↗	↗	↗	↗	↔	↔	↗	↔	↔	↔
Нортриптилин	↔	↔	↗	↗	↗	↔	↔	↗	↔	↔	↔
Пароксетин	↗	↗	↗	↗	↗	↔	↔	↗	↔	↔	↔
Фенелзин	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Ребоксетин	↗	↗	↗	↗	↗	↔	↔	↗	↔	↔	↔
Сертралин	↗	↗	↗	↗	↗	↔	↔	↗	↔	↔	↔
Тразодон	↗	↗	↗	↗	↗	↔	↔	↗	↔	↔	↔
Тримипрамин	↗	↗	↗	↗	↗	↔	↔	↗	↔	↔	↔
Венлафаксин	↗	↗	↗	↗	↗	↔	↔	↗	↔	↔	↔
Вортиоксетин	↔	↔	↗	↗	↗	↔	↔	↗	↔	↔	↔

Примечания: здесь и в других таблицах: АТВ – атазанавир, АЗМ – азитромицин, ХЛХ – хлорохин, ФАВИ – фавипиравир, ГХК – гидрохлорохин, ИФН-β – интерферон бета, ИВМ – ивермектин, ЛРВ/г – лопинавир ритонавир, НТЗ – нитазоксанид, РДС – ремдесивир, РБВ – рибавирин. □ - нет клинически значимых взаимодействий, ■ - возможно слабое взаимодействие, корректуровка дозы или дополнительный мониторинг не требуется, ■ - потенциально взаимодействие, требуется корректуровка дозы или мониторинг, ■ - препараты не должны назначаться вместе. ↔ – отсутствие взаимодействия, ↑ – потенциальное усиление действия при совместном использовании, ↓ – потенциальное ослабление действия при совместном использовании, ↗ – потенциальное усиление действия препарата, назначаемого против COVID-19, ↘ – потенциальное ослабление действия препарата, назначаемого против COVID-19, ♥ – взаимодействие связано с кардиотоксическим влиянием, в частности, удлинением интервала QT, число показывает изменение величины площади под ROC-кривой в результате лекарственного взаимодействия, * – литий является нормотимиком и не относится к классу антидепрессантов, однако авторы разместили препарат в данной таблице.

Взаимодействия противовирусных препаратов и антиконвульсантов
[www.covid19-druginteractions.org]

	АТВ	АЗМ	ХЛХ	ФАВИ	ГХХ	ИФН-β	ИВМ	ЛРВ/г	НТЗ	РДС	РБВ
Карбамазепин	↑↓	↓	↓	↔	↓	↔	↓	↑↓	↔	↓	↔
Клоназепам	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Эсликарбазепин	↓	↓	↓	↔	↓	↔	↓	↓	↔	↔	↔
Этосукцимид	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Габапентин	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Лактозамид	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Ламотриджин	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓50%	↔	↔	↔
Леветирацетам	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Окскарбазепин	↓	↓	↓	↔	↓	↔	↓	↓	↔	↔	↔
Перампанел	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Фенобарбитал	↓	↓	↓	↔	↓	↔	↓	↓	↔	↓	↔
Фенитоин	↓	↓	↓	↔	↓	↔	↓	↓	↔	↓	↔
Прегабалин	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔
Примидон	↓	↓	↓	↔	↓	↔	↓	↓	↔	↓	↔
Ретигабин	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Руфинамид	↓	↔	↓	↔	↓	↔	↓	↔	↔	↔	↔
Султиам	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Тиагабин	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Топирамат	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Взаимодействия противовирусных препаратов и антипсихотиков
[www.covid19-druginteractions.org]

	АТВ	АЗМ	ХЛХ	ФАВИ	ГХХ	ИФН-β	ИВМ	ЛРВ/г	НТЗ	РДС	РБВ
Амисульприд	↔	↔♥	↔♥	↔	↔♥	↔	↔	↔♥	↔	↔	↔
Арипипразол	↑♥	↔♥	↔♥	↔	↔♥	↔	↔	↑♥	↔	↔	↔
Азенапин	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔
Хлорпромазин	↔♥	↔♥	↑♥	? ↑↑	↑♥	↔	↔	↑♥	↔	↔	↔
Клозапин	↑♥	↔♥	↔♥	↔	↔♥	↔	↔	↑♥	↔	↔	↔
Флуфеназин	↔	↔	↑	↔	↑	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Галоперидол	↑♥	↔♥	↔♥	↔	↔♥	↔	↔	↑♥	↔	↔	↔
Илоперидол	↑♥	↔♥	↔♥	↔	↔♥	↔	↔	↑♥	↔	↔	↔
Левомепромазин	↔♥	↔♥	↑♥	↔	↑♥	↔	↔	↑♥	↔	↔	↔
Оланзапин	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Палиперидон	↑♥	↔♥	↔♥	↔	↔♥	↔	↔	↑♥	↔	↔	↔
Перициазин	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Перфеназин	↑♥	↔♥	↑♥	? ↑↑	↑♥	↔	↔	↑♥	↔	↔	↔
Пимозид	↑♥	↔♥	↔♥	↔	↔♥	↔	↔	↑♥	↔	↔	↔
Пипотиазин	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Кветиапин	↑♥	↔♥	↔♥	? ↑↑	↔♥	↔	↔	↑♥	↔	↔	↔
Рisperидон	↑♥	↔	↑♥	↔	↑♥	↔	↔	↑♥	↔	↔	↔
Сульпирид	↔♥	↔♥	↔♥	↔	↔♥	↔	↔	↔♥	↔	↔	↔
Тиоридазин	↑♥	↔♥	↑♥	? ↑↑	↑♥	↔	↔	↑♥	↔	↔	↔
Тиаприд	↔♥	↔♥	↔♥	↔	↔♥	↔	↔	↔♥	↔	↔	↔
Зипрасидон	↑♥	↔♥	↔♥	↔	↔♥	↔	↔	↑♥	↔	↔	↔
Зотепин	↑♥	↔♥	↔♥	↔	↔♥	↔	↔	↑♥	↔	↔	↔
Зуклопентиксол	↑♥	↔♥	↑♥	↔	↑♥	↔	↔	↑♥	↔	↔	↔

Взаимодействия противовирусных препаратов и аксиолитиков/гипнотиков/седативных средств
[www.covid19-druginteractions.org]

	АТВ	АЗМ	ХЛХ	ФАВИ	ГХХ	ИФН-β	ИВМ	ЛРВ/г	НТЗ	РДС	РБВ
Алпрозалам	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Бромазепам	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Бупирон	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Хлордиазепоксид	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Клобазам	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Клоразепат	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Диазепам	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Эстазолам	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Флуниразепам	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Флуразепам	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Гидроксизин	↑♥	↔♥	↔♥	↔	↔♥	↔	↔	↑♥	↔	↔	↔
Лоразепам	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Лорметазепам	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Мидазолам	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Мидазолам (инъекции)	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Оксазепам	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Темазепам	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Триазолам	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Залеплон	↑	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Золпидем	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Зопиклон	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔

отдельных публикациях указывается на возможное антивирусное действие других традиционных антипсихотиков – галоперидола, флуфеназина, перфеназина, прохлорперазина, тиоридазина [13, 23]. Как и в случаях применения хлорпромазина, следует иметь в виду потенциальные побочные эффекты данных препаратов. X.Xiao и соавт. [35] из 1 700 одобренных FDA⁵ терапевтических агентов, обладающих ингибирующей активностью в отношении репликации коронавируса, идентифицировали 20 анти-SARS-Cov-2 препаратов, среди которых кроме двух антипсихотиков (тиоридазин и трифлуоперазин) были два антидепрессанта – вортиоксетин и сертралин.

Отдельного рассмотрения заслуживают лекарственные взаимодействия психотропных средств и препаратов, используемых для лечения COVID-19. Одна из наиболее полных характеристик данного взаимодействия приведена на сайте университета Ливерпуля [www.covid19-druginteractions.org]. В наименьшей степени меняется фармакокинетика психотропных средств при применении фавипиравира, интерферона бета, ивермектина, ремдесвира и рибавирина (табл. 1–4). Следует также обратить внимание на возможность кардиотоксического действия при совместном использовании азитромицина и антидепрессантов/антипсихотиков. Как видно из табл. 1, практически не требуют изменения дозы при комбинации с любым из перечисленных противовирусных лекарственных средств такие препараты, как вортиоксетин, дулоксетин, милнаципран. Из группы антиконвульсантов к подобным препаратам относятся вигабатрин, габапентин, леветирацетам, прегабалин, топирамат (табл. 2). На фармакокинетику практически всех антипсихотиков в той или иной степени влияет сочетание с противовирусными препаратами (табл. 3); меньше всего взаимодействий у оланзапина, а также азенапина и перициазина (однако во всех случаях присутствует отчетливое

лекарственное взаимодействие с лопинавиром/ритонавиром, в частности имеется потенциальная опасность кардиотоксического действия). Анксиолитики взаимодействуют с противовирусными препаратами, пожалуй, в наименьшей степени (табл. 4). Однако возможное взаимодействие следует учитывать при совместном использовании анксиолитиков с атазанавиром и лопинавиром/ритонавиром.

Подводя итог, следует отметить, что пандемия новой коронавирусной инфекции, как и любой кризис, в значительной степени способствовала пересмотру ставших уже привычными стереотипов при оказании медицинской помощи. Потребовался комплексный подход, учитывающий вовлечение в патологический процесс многих органов и систем организма. Рассмотрение психоневрологических расстройств в этих случаях выходит за узкие рамки неврологии и психиатрии и требует учета всего спектра патологических нарушений и особенностей фармакологических средств, применяемых для их коррекции. Выбор тактики лечения все в большей степени требует клинического мышления, учитывающего как основные показания для применения того или иного препарата, так и его дополнительные особенности действия: например, ранее не упоминавшиеся антивирусные свойства некоторых антипсихотиков (хлорпромазина, трифлуоперазина) и антидепрессантов (вортиоксетина, сертралина). Все большее значение приобретает учет побочных действий и осложнений терапии психотропными средствами (метаболический синдром, кардиотоксическое действие, влияние на дыхательную функцию), а также взаимодействие с другими лекарственными средствами. Обнаруживающие меньшее взаимодействие антидепрессанты (вортиоксетин, дулоксетин, милнаципран), антипсихотики (оланзапин, перициазин) и транквилизаторы (лоразепам, оксазепам, темазепам) являются предпочтительными.

У медицины появился шанс вновь стать единой дисциплиной, а не «коммунальной квартирой» для различных специальностей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Букреева Н.Д., Казаковцев Б.А., Макушкина О.А., Мосолов С.Н., Шмуклер А.Б. Оказание психиатрической помощи в период пандемии COVID-19. Информационное письмо. М., ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России, 2020. 10 с.
2. Вельтищев Д.Ю., Лисицина Т.А., Борисова А.Б. Психическое здоровье населения различных стран в период пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19) // Социальная и клиническая психиатрия. 2020. Т.30, № 4. С. 83–86.
3. Кекелидзе З.И., Положий Б.С., Бойко Е.О., Васильев В.В., Евтушенко Е.М., Каменщиков Ю.Г., Руженков В.А., Руженкова В.В., Сахаров А.В., Ступина О.П., Тимербулатов И.Ф. Суициды в период пандемической самоизоляции // Российский психиатрический журнал. 2020. №3. С. 4–13.
4. Кекелидзе З.И., Положий Б.С., Бойко Е.О., Васильев В.В., Евтушенко Е.М., Каменщиков Ю.Г., Руженков В.А., Руженкова В.В., Сахаров А.В., Ступина О.П., Тимербулатов И.Ф. Суициды в период отмены пандемической самоизоляции и смягчения ограничительных мер (сообщение 2) // Российский психиатрический журнал. 2020. №5. С. 13–23.
5. Мосолов С.Н. Проблемы психического здоровья в условиях пандемии COVID-19 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2020. Т.120, № 5. С. 7–15.
6. Baig A.M., Khaleeq A., Ali U., Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host–virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms // ACS Chem. Neurosci. 2020. Vol. 11. P. 995–998.
7. Bhatia M.S., Goyal S., Singh A., Daral A. COVID-19 Pandemic-induced Panic Disorder // Prim. Care Companion CNS Disord. 2020. Vol. 22, N 3. Article 20102626. doi: 10.4088/PCC.20102626.
8. Butowt R., Bilinska K. SARS-Cov-2: olfaction, brain infection, and the urgent need for clinical samples allowing earlier virus detection // ACS Chem. Neurosci. 2020. Vol. 11. P. 1200–1203.
9. Cardona C.G., Pa'jaro Q.L.D., Marzola Q.I.D., Villegas R.Y., Salazar M.L.R. Neurotropism of SARS-Cov-2: mechanisms and manifestations // J. Neurol. Sci. 2020. Vol. 412. P. 116824.
10. Fotuhi M., Mian A., Meysami S., Raji C.A. Neurobiology of COVID-19 // J. Alzheim. Dis. 2020. Vol. 76. P. 3–19.
11. Galougahi M.K., Ghorbani J., Bakhshayeshkaram M., Naeini A.S.,

- Haseli S. Olfactory bulb magnetic resonance imaging in SARS-CoV-2-induced anosmia: the first report // *Acad. Radiol.* 2020. Vol. 27. P. 892–893.
12. Giacomelli A., Pezzati L., Conti F., Bernacchia D., Siano M. et al. Self-reported olfactory and taste disorders in patients with severe acute respiratory coronavirus 2 infection: a cross-sectional study // *Clin. Infect. Dis.* 2020. Vol. 71, N15. P. 889–890.
 13. Girgis R.R., Lieberman J.A. Anti-viral properties of antipsychotic medications in the time of COVID-19 // *Psychiatr. Res.* 2021. Vol. 295. doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113626
 14. Gu J., Gong E., Zhang B., Zheng J., Gao Z., Zhong Y., Zou W., Zhan J., Wang S., Xie Z., Zhuang H., Wu B., Zhong H., Shao H., Fang W., Gao D., Pei F., Li X., He Z., Xu D., Shi X., Anderson V.M., Leong A.S.-Y. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS // *J. Exp. Med.* 2005. Vol. 202. P. 415–424.
 15. Guidon A.C., Amato A.A. COVID-19 and neuromuscular disorders // *Neurology.* 2020. Vol. 94. P. 959–969.
 16. Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., De Siati D.R., Horoi M., Le Bon S.D. et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2020. Vol. 277, N 8. P. 2251–2261.
 17. Lim S.T., Janaway B., Costello H., Trip A., Price G. Persistent psychotic symptoms following COVID-19 infection // *Br. J. Psych. Open.* 2020. Vol. 6, e105. P. 1–4.
 18. Lippi A., Domingues R., Setz C., Outeiro T.F., Krisko A. SARS-cov-2: at the crossroad between aging and neurodegeneration // *Mov. Disord.* 2020. Vol. 35. P. 716–720.
 19. Lovato A., de Filippis C., Marioni G. Upper airway symptoms in coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *Amer. J. Otolaryngol.* 2020. Vol. 41, N 3. Article 102474. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102474
 20. Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q., Chang J., Hong C., Zhou Y., Wang D., Miao X., Li Y., Hu B. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China // *JAMA. Neurology.* 2020. Vol. 77, N 6. P. 683–690.
 21. Monti G., Giovannini G., Marudi A., Bedin R. et al. Anti-NMDA receptor encephalitis presenting as new onset refractory status epilepticus in COVID-19 // *Seizure: Eur. J. Epilepsy.* 2020. Vol. 81. P. 18–20.
 22. Moriguchi T., Harii N., Goto J., Harada D., Sugawara H. et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2 // *Int. J. Infect. Dis.* 2020. Vol. 94. P. 55–58.
 23. Otręba M., Kosmider L., Rzepecka-Stojko A. Antiviral activity of chlorpromazine, fluphenazine, perphenazine, prochlorperazine, and thioridazine towards RNA-viruses. A review // *Eur. J. Pharmacol.* 2020. Vol. 887. Article 173553.
 24. Penninx B.W.J.H., Lange S.M.M. Metabolic syndrome in psychiatric patients: overview, mechanisms, and implications // *Dialogues Clin. Neurosci.* 2018. Vol. 20, N 1. P. 63–73.
 25. Plaze M., Attali D., Prot M., Petit A.-C., Blatzer M. et al. Inhibition of the replication of SARS-CoV-2 in human cells by the FDA-approved drug chlorpromazine // *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020. 106274. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106274.
 26. Rogers J.P., Chesney E., Oliver D., Pollak Th.A., McGuire Ph. et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic // *Lancet Psychiatry.* 2020. Vol. 7. P. 611–627.
 27. Siskind D., Honer W.G., Clark S., Correll C.U., Hasan A. et al. Consensus statement on the use of clozapine during the COVID-19 pandemic // *J. Psychiatr. Neurosci.* 2020. Vol. 45. N 4. Article 200061. doi: 10.1503/jpn.200061.
 28. Spiezia L., Boscolo A., Poletto F., Cerruti L., Tiberio I., Campello E., Navalesi P., Simioni P. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure // *Thromb. Haemost.* 2020. Vol. 120. P. 998–1000.
 29. Spinato G., Fabbris C., Polesel J., Cazzador D., Borsetto D., Hopkins C., Boscolo-Rizzo P. Alterations in smell or taste in mildly symptomatic outpatients with SARS-cov-2 infection // *JAMA.* 2020. Vol. 323. P. 2089–2090.
 30. Stip E. Psychiatry and COVID-19: The role of chlorpromazine // *Can. J. Psychiatr.* 2020. Vol. 65, N 10. P. 739–740.
 31. Sweeney M.D., Sagare A.P., Zlokovic B.V. Blood–brain barrier breakdown in Alzheimer’s disease and other neurodegenerative disorders // *Nat. Rev. Neurol.* 2018. Vol. 14. P. 133–150.
 32. Vaira L.A., Salzano G., Deiana G., Riu G.D. Anosmia and ageusia: common findings in COVID-19 patients // *Laryngoscope.* 2020. Vol. 130, N 7. Article 1787. doi.org/10.1002/lary.28692
 33. Vliet van E.A., da Costa Araujo S., Redeker S., Schaik van R., Aronica E., Gorter J.A. Blood-brain barrier leakage may lead to progression of temporal lobe epilepsy // *Brain.* 2007. Vol. 130. P. 521–534.
 34. Wu Y., Xu X., Chen Z., Duan J., Hashimoto K., Yang L., Liu C., Yang C. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses // *Brain Behav. Immun.* 2020. Vol. 87. P. 55.
 35. Xiao X., Wang C., Chang D., Wang Y., Dong X. et al. Identification of potent and safe antiviral therapeutic candidates against SARS-CoV-2 // *Front. Immun.* 2020. Vol. 11. Article 586572
 36. Xu J., Zhong S., Liu J., Li L., Li Y., Wu X., Li Z., Deng P., Zhang J., Zhong N., Ding Y., Jiang Y. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus in the brain: potential role of the chemokine Mif in pathogenesis // *Clin. Infect. Dis.* 2005. Vol. 41. P. 1089–1096.
 37. Xydakis M.S., Dehgani-Mobaraki P., Holbrook E.H., Geithoff U.W., Bauer C., Hautefort C., Herman P., Manley G.T., Lyon D.M., Hopkins C. Smell and taste dysfunction in patients with COVID-19 // *Lancet Infect. Dis.* 2020. Vol. 20, N 9. P. 1015–1016.
 38. Yoshimura R., Okamoto N., Konishi Y., Ikenouchi A. Panic disorder induced by the Coronavirus Disease Pandemic in a patient with Organic Mood Disorder successfully treated with Vortioxetine // *Case Reports in Psychiatry.* 2020, Article 8870014

ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА У ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ КАК МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА

А.Б. Шмуклер

В обзоре литературы представлен анализ патогенетических механизмов психиатрических и неврологических расстройств, связанных с новой коронавирусной инфекцией. Указывается на важное значение клинического мышления врача, то есть умения оценить состояние пациента не только с точки зрения поражения того или иного органа,

но и способности учитывать реакцию на патологический процесс всего организма. Рассматривается тактика ведения пациентов с COVID-19, в том числе особенности использования психотропных средств.

Ключевые слова: клиническое мышление, расстройства, COVID-19, психофармакотерапия, лекарственное взаимодействие.

PSYCHIATRIC AND NEUROLOGICAL DISORDERS IN PATIENTS WITH NEW CORONA VIRUS INFECTION AS MULTIDISCIPLINARY PROBLEM

A.B. Shmukler

The review presents an analysis of the pathogenetic mechanisms of psychiatric and neurological disorders associated with new corona virus infection. The importance of the clinical judgment of the doctor is indicated, that is, the ability to assess the patient’s condition not only from the point of view of the lesion of a particular organ, but also the ability to take into

account the reaction to the pathological process of the entire body. The tactics of management of patients with COVID-19, including the features of the use of psychotropic drugs, are considered.

Key words: clinical judgment, psychiatric disorders, COVID-19, psychopharmacotherapy, drug interaction.

Шмуклер Александр Борисович – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе Московского НИИ психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: shmukler.a@serbsky.ru

ПСИХИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ АУТОИММУННЫХ ЭНЦЕФАЛИТАХ

А.А. Мурашко

*Московский научно-исследовательский институт психиатрии –
филиал ФБГУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России*

Аутоиммунные энцефалиты (АЭ) – группа заболеваний, связанных с антителами к внутриклеточным агентам, синаптическим рецепторам, ионным каналам и другим поверхностным белкам, протекающих с различной нейропсихиатрической симптоматикой. Аутоиммунные энцефалиты достаточно редки (распространенность оценивается в 0,8 случаев на 100 000 чел.), при этом с увеличением числа известных антител данный показатель растет [17]. Один из наиболее изученных аутоиммунных энцефалитов – анти-NMDA рецепторный энцефалит по некоторым данным встречается чаще, чем любой отдельно взятый инфекционный энцефалит [21] и может представлять до 1% всех госпитализаций в отделения экстренной помощи [54]. Следующим по частоте встречаемости считается LGI1 энцефалит, распространенность которого оценивается в 0,83 случая на 1 000 000 человек [60].

АЭ могут протекать в форме лимбического энцефалита (ЛЭ), основные клинические черты которого включают в себя подострое развитие нарушений памяти, когнитивного дефицита, поведенческих изменений, аффективной и психотической симптоматики, судорог, двигательных и вегетативных нарушений, наряду со снижением уровня сознания. В некоторых случаях ЛЭ может манифестировать с психических нарушений с дальнейшим развитием (или без него) неврологической симптоматики, тем самым «мимикрируя» под психические расстройства. Другие варианты манифестации расстройств, связанных с аутоантителами, представлены различными неврологическими синдромами (стволовой энцефалит, мозжечковая атаксия, «синдром ригидного человека» и др.) [13].

Целью данного обзора является рассмотрение вариантов аутоиммунных энцефалопатий, протекающих с большим удельным весом психических расстройств, и их психопатологических особенностей. Неврологическим манифестациям уделяется меньше внимания.

При проведении параклинических методов в 60–80% случаев ЛЭ отмечается лимфоцитарный плеоцитоз (обычно менее 100 клеток на мм³), в 50%

случаев обнаруживаются олигоклональные иммуноглобулины в ликворе. При электроэнцефалографии (ЭЭГ) могут выявляться эпилептиформная, медленноволновая активность. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга часто регистрируется усиление T2 FLAIR сигнала в медиальных частях височных долей [25]. Неотъемлемой частью диагностики является определение антител, вызвавших заболевание, в сыворотке крови или ликворе пациента, при этом в первом случае требуется проведение подтверждающих методов.

Лечение аутоиммунных энцефалитов включает в себя удаление опухоли (в случаях выявления) и иммунотерапию: пульс-терапия стероидными гормонами, плазмаферез, внутривенное введение иммуноглобулинов, а также ритуксимаб или циклофосфамид в качестве второй линии терапии [70].

Изначально, ЛЭ был описан в рамках паранеопластического синдрома, но к настоящему времени обнаружено большое количество антител, которые в меньшей степени связаны с опухолевым процессом. Основные антитела, связанные с развитием аутоиммунных энцефалитов, представлены ниже.

I. Антитела к внутриклеточным агентам:

- а) Hu антитела;
- б) Ma1 и Ma2 антитела;
- в) CRMP-5/CV-2 антитела (CRMP-5 – белок-медиатор ответа на коллапсин-5);
- г) GAD65 антитела (GAD – глутаматдекарбоксилаза).

II. Антитела к синаптическим рецепторам, ионным каналам и другим поверхностным белкам:

- а) антитела к NMDA рецепторам (NMDA – N-метил-D-аспартат);
- б) LGI1 антитела (LGI1 – богатый лейцином инактивируемый глиомой протеин 1);
- в) CASPR2 антитела (CASPR2 – связанный с контактином протеин 2);
- г) антитела к AMPA рецепторам (AMPA – α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота);
- д) антитела к GABAa и GABAb рецепторам (GABA – гамма-аминомасляная кислота);

- е) DPPX антитела (DPPX – дипептидилпептидаза-6);
- ж) антитела к D2 рецепторам (D – дофамин);
- з) антитела к mGluR5 и mGluR1 (mGluR – метаботропные глутаматные рецепторы);
- и) антитела к neurexin-3a (neurexin 3a – нейрексин 3a);
- к) антитела к рецепторам Gly (Gly – глицин).

Ряд известных антител (Ri, Yo, амфифизин, MOG, aquaporin-4, IgLON5, GQ1b и другие) не указан в данном списке в связи с превалирующим течением вызванных ими заболеваний в виде очерченных неврологических синдромов [3, 22, 73].

Аутоиммунные энцефалиты, ассоциированные с антителами к внутриклеточным антигенам

Аутоиммунные энцефалиты, связанные с антителами к внутриклеточным агентам, в подавляющем большинстве случаев (кроме GAD65 антител) являются осложнениями онкологического процесса. Антитела Hu, Ma2, и, реже, CRMP-5 могут вызывать развитие ЛЭ, в то время как для других онконейрональных антител (напр., к амфифизину, Ri) он не является типичным синдромом [30, 51, 67]. Нарушения, вызванные онконейрональными антителами, могут стать необратимыми в связи с худшим ответом на иммунотерапию, в сравнении с заболеваниями, вызванными антителами к внеклеточным агентам [20].

Hu антитела. Антитела к Hu кроме лимбического энцефалита могут вызывать развитие ряда синдромов, включающих сенсорную нейропатию, энцефалит Бикерстаффа, нарушения двигательных нейронов и мозжечковую дегенерацию. Более чем в 90% случаев выявляется злокачественный процесс, преимущественно мелкоклеточный рак легких [5]. Среди указанных синдромов ЛЭ развивается примерно в 15% случаев, при этом психопатологическая симптоматика отмечается на фоне отчетливых неврологических нарушений [58]. Среди психических нарушений преобладают депрессивная симптоматика, тревожность, ажитация, в редких случаях психотические симптомы [2, 8, 16, 57].

Ma2 и Ma1 антитела. Заболевания с антителами к Ma2 и/или Ma1 могут протекать в виде ЛЭ, дизэнцефального синдрома, энцефалита Бикерстаффа или их сочетания. В случаях ЛЭ антитела к Ma2 ассоциированы преимущественно с герминогенными опухолями яичек у мужчин, а антитела к Ma1 – с опухолями легких [52, 70]. Симптомы, отражающие вовлеченность лимбической системы, отмечаются у 70–80% пациентов [14, 33]. Для ЛЭ с Ma2/Ma1 антителами характерно течение с депрессивной симптоматикой, раздражительностью, галлюцинациями, что практически всегда сопровождается антероградной амнезией и другими неврологическими нарушениями. Описаны отдельные случаи манифестации с изолированными психопатологическими проявлениями в виде страха, панических атак, обсессивно-

компульсивной симптоматики, галлюцинаций [39, 44, 52, 70].

CRMP-5/CV-2 антитела. Заболевания с CRMP-5/CV2 антителами в 90% ассоциированы с мелкоклеточным раком легких, реже – с тимомой и другими опухолями [74]. В большинстве случаев клинические проявления не укладываются в типичные синдромы и представлены различной неврологической симптоматикой, включающей нарушения периферической нервной системы, вегетативные нарушения, мозжечковую атаксию с часто встречающимися хореей (с вовлечением лицевых мышц), оптической нейропатией и нарушениями обоняния и вкуса. В четверти случаев описана подостро развивающаяся деменция. Среди психических нарушений также упоминаются личностные изменения, нарушения поведения (агрессивность, раздражительность), аффективные колебания и галлюцинации, с которых в отдельных случаях заболевание может манифестировать [36, 42, 49, 74].

GAD65 антитела. Антитела к GAD65 считаются идиопатическими, менее 25% случаев ассоциированы с опухолевым процессом. В высоких титрах GAD65 антитела (>1 000 U/mL) могут быть связаны с развитием «синдрома ригидного человека», мозжечковой атаксии, эпилепсии и ЛЭ. В ряде случаев ЛЭ они сосуществуют с GABA_B и другими антителами [68]. Кроме того, патогенность данных антител остается под вопросом, предполагая, что они могут быть эпифеноменом [12]. Психические нарушения отмечаются в 28–60% случаев ЛЭ с GAD65 антителами и представлены аффективными колебаниями (преимущественно тревожно-депрессивная симптоматика) и нарушениями поведения (психомоторное возбуждение), которые могут развиваться за несколько месяцев до появления других расстройств [69].

Антитела к синаптическим рецепторам, ионным каналам и другим поверхностным белкам

Аутоиммунные энцефалиты с антителами к внеклеточным агентам в значительно меньшей степени связаны с опухолевым процессом. Как упоминалось выше, наиболее изученным и наиболее распространенным является анти-NMDA рецепторный энцефалит, однако по мере открытия новых антител, число случаев заболеваний с ними связанных также растет. При отсутствии лечения данные заболевания могут быть причиной летальных исходов, при этом своевременная диагностика и иммуносупрессивная терапия приводят к значительному улучшению или полному выздоровлению в большинстве случаев [13].

Антитела к NMDA рецепторам. Анти-NMDA рецепторный энцефалит развивается преимущественно у людей молодого возраста (до 45 лет), в 4 раза чаще у женщин, чем у мужчин [65]. Среди женщин старше 18 лет заболевание в большом числе случаев (до 58%) связано с опухолями (в основном тератомы яичников), в то время как среди мужчин той же возрастной группы опухоли встречаются примерно в

5% случаев [15]. Классически, заболевание начинается с неспецифических гриппоподобных продромальных проявлений (головные боли, лихорадка, усталость и др.). Далее развивается различная психопатологическая симптоматика, включающая очерченные депрессивные или маниакальные состояния, галлюцинационно-бредовые расстройства, нарушения мышления, поведенческие нарушения и кататонию. Частые проявления – судорожные припадки, которые могут развиваться на любом этапе заболевания. В течение нескольких недель от начала болезни появляются неврологические осложнения, такие как нарушения речи, памяти, двигательные расстройства, снижение уровня сознания и вегетативные нарушения (гипертермия, повышенная саливация, колебания уровня артериального давления, тахикардия, центральная гиповентиляция), которые требуют госпитализации в реанимационные отделения [11, 15]. При проведении инструментальных и лабораторных методов исследования, кроме плеоцитоза и неспецифических изменений на МРТ и ЭЭГ, возможно выявление специфического паттерна («экстремальные дельта щетки») на электроэнцефалограмме [11].

Важно отметить, что психопатологическая симптоматика отмечается у подавляющего большинства пациентов (95%), а непосредственно психотические нарушения отмечаются у 67% пациентов, с которых более чем в половине случаев заболевание дебютирует [1, 71]. Более того, нередко встречаются бредовые идеи персекуторного характера, зрительные и слуховые галлюцинации, неотличимые от таковых при шизофрении [55]. В связи с этим, многие пациенты (особенно на начальных этапах заболевания) госпитализируются в психиатрические учреждения [11]. У большинства пациентов развиваются неврологические и вегетативные осложнения, что позволяет предположить наличие аутоиммунного процесса, однако в 4–5% случаев заболевание протекает в виде «изолированного» психотического эпизода [40].

Антитела к компонентам комплекса потенциал-зависимых калиевых каналов. LGI1 и CASPR2 – белки, ассоциированные с комплексом потенциал-зависимых калиевых каналов, антитела к которым связаны с развитием нейромиотонии, ЛЭ и синдрома Морвана. Для заболеваний, ассоциированных с антителами к LGI1, более характерно развитие поражений ЦНС, включая ЛЭ, и лучший прогноз в сравнении с антителами к CASPR2, для которых более характерны периферические нарушения и больший риск выявления опухолевого процесса [43].

LGI1 антитела. ЛЭ является наиболее характерным синдромом для LGI1 антител. Средний возраст развития LGI1 энцефалита составляет около 60 лет, болеют несколько чаще мужчины. Только в 10% случаев заболевание связано с опухолевым процессом (тимомы, рак легких). Ключевыми симптомами LGI1 энцефалита считаются фацио-брахиальные дистонические приступы, когнитивные

нарушения, гипонатриемия и психические расстройства. Примерно в половине случаев заболевание манифестирует с фацио-брахиальными дистоническими приступами, которые считаются специфичными для LGI1 энцефалита, в остальных – с нарушений памяти, приводящих к очерченной клинической картине деменции в течение нескольких недель или месяцев при отсутствии лечения [23, 61]. Однако, авторы, прицельно изучавшие психические нарушения у таких пациентов, сообщают, что инициальной у 44–62% пациентов была симптоматика аффективного спектра, что в некоторых случаях приводило к госпитализации в психиатрические отделения [28, 38]. На протяжении всего заболевания, психопатологические симптомы выявляются в $\frac{3}{4}$ случаев и представлены как аффективной, так и психотической (бред, галлюцинации) симптоматикой [47, 48].

CASPR2 антитела. CASPR2 энцефалит развивается в пожилом возрасте (средний возраст 66 лет), чаще у мужчин. У 20–50% пациентов выявляются опухоли, в основном тимомы [41]. ЛЭ, ассоциированный с антителами к CASPR2, обычно протекает в сочетании с нейромиотонией или синдромом Морвана. Основными симптомами, кроме когнитивных нарушений и судорог, считаются нейромиотония, мозжечковые симптомы, вегетативные нарушения, бессонница, нейропатические боли и потеря веса [59]. Психотическая симптоматика нередко наблюдается, например, в рамках синдрома Морвана, а изолированные психотические эпизоды, связанные с CASPR2 антителами, чрезвычайно редки [32, 37, 72].

Антитела к AMPA рецепторам. Заболевания, связанные с антителами к AMPA рецепторам, чаще развиваются у пожилых людей (средний возраст 62 года), преимущественно женщин. Опухоли, в основном мелкоклеточный рак легких и тимомы, выявляются в 70% случаев [56]. Клиническая картина в большинстве случаев представлена типичными симптомами ЛЭ: потеря памяти, дезориентация, спутанность, конфабуляции, часто сопровождающиеся судорожными припадками. Сопутствующие психические нарушения при AMPAR энцефалите отмечаются в 20–50% случаев [34, 46]. Также встречаются случаи AMPAR энцефалита, протекающего в виде изолированных психотических эпизодов, в том числе с аффективными нарушениями [18, 24, 34].

Антитела к GABAa и GABAb рецепторам. Заболевания, ассоциированные с антителами к GABAa рецепторам, могут развиваться в разном возрасте (средний – 40 лет) с одинаковой частотой у мужчин и женщин. У одной трети пациентов выявляются опухоли (в основном тимомы). Клиническая картина GABAa рецепторного энцефалита преимущественно представлена судорожными (как парциальными, так и генерализованными) припадками, развивающимися до эпилептического статуса у одной трети пациентов [27]. Сопутствующие психические и поведенческие нарушения, представленные в основном

тревожно-депрессивной и галлюцинаторной симптоматикой, наблюдаются у каждого третьего пациента, в небольшом числе случаев описана кататоническая симптоматика. Некоторые из указанных пациентов до установления диагноза GABA_A рецепторного энцефалита наблюдались психиатрами с диагнозами обсессивно-компульсивного расстройства, шизофрении [53]. Для данного энцефалита характерно (в 80% случаев) выявление на МРТ мультифокальных/ диффузных корковых и подкорковых участков усиления T2/FLAIR сигнала [27].

GABA_B рецепторный энцефалит чаще развивается у пожилых лиц (средний возраст 61 год) мужского пола. В половине случаев заболевание связано с мелкоочаговым раком легких [13]. В клинической картине также на первый план выходят тяжелые судорожные припадки. У 5–58% пациентов могут наблюдаться сопутствующие поведенческие нарушения и психотическая симптоматика [35, 75].

DPPX антитела. Заболевания, связанные с DPPX антителами, развиваются у лиц разного возраста (средний возраст 52 года), несколько чаще у мужчин. Менее 10% случаев связаны со злокачественным процессом (В-клеточные неоплазии) [13]. В основном DPPX энцефалит начинается с потери веса и/или диареи с дальнейшим развитием когнитивных нарушений, симптомов повышенной возбудимости ЦНС (гиперэкplexия, миоклонус, тремор, судороги) или стволовых или мозжечковых симптомов. Аффективные и психотические нарушения развиваются примерно у 40–80% пациентов, при чем в некоторых случаях (до 40% по отдельным данным) колебания настроения, депрессивная симптоматика может развиваться за несколько месяцев до неврологических проявлений и иногда приводит к госпитализации в психиатрические учреждения [4, 29, 66].

D2 рецепторные антитела. Энцефалит, связанный с антителами к D2 рецепторам, протекает в основном с поражением базальных ганглиев. Болеют в основном дети (средний возраст 6 лет), с примерно одинаковым распределением по полу. Опухолевые процессы обычно не выявляются. Клинически персистируют двигательные расстройства (паркинсонизм, гиперкинезы), в четверти случаев им сопутствует аффективная и/или психотическая симптоматика [10]. Изменения на МРТ (при наличии) локализованы в области базальных ганглиев [10].

mGluR5 и mGluR1 антитела. Изначально заболевание, связанное с антителами к mGluR5, носило название «синдрома Офелии», которое в 1982 году Ян Кар описал у своей дочери. У нее наблюдалась прогрессирующая потеря памяти, депрессия, галлюцинации, причудливое поведение, впоследствии была выявлена лимфома Ходжкина, лечение которой привело к практически полному восстановлению [6]. На текущий момент данных о ЛЭ с mGluR5 антителами немного (наибольшее исследование включает 11 пациентов). Опухолевые процессы были выявлены

примерно в половине случаев (в основном лимфомы Ходжкина). Отмечено, что для mGluR5 энцефалита характерно начало с аффективных колебаний, нарушений поведения, психотической симптоматики и когнитивных нарушений с дальнейшим присоединением неврологических симптомов, а также хороший прогноз при иммуносупрессивной/противоопухолевой терапии [45, 50, 63].

mGluR1 энцефалит протекает в основном в виде мозжечковой атаксии. Психические нарушения могут сопутствовать в ~20% случаев [62].

Neurexin-3a антитела. Развитие энцефалита с антителами к neurexin 3-а описано у лиц среднего возраста, в основном женщин (наибольшее исследование включает 5 пациентов). Не связан со злокачественным процессом. Характерное течение заболевания включает в себя продром с гриппоподобной симптоматикой, с последующими остро развивающимися когнитивными нарушениями, судорогами, снижением уровня сознания и может имитировать под анти-NMDA рецепторный энцефалит, хотя психические нарушения редки и непостоянны [9, 26].

GlyR антитела. Заболевания, ассоциированные с GlyR антителами, в большинстве случаев протекают в виде прогрессирующего энцефаломиелита с ригидностью и миоклонусом и эпилепсии (48% и 22% случаев соответственно). Оставшиеся 30% представлены мозжечковой атаксией, двигательными расстройствами, демиелинизацией и когнитивными нарушениями. Сопутствующие психические расстройства («поведенческие изменения», «личностные изменения») могут встречаться в ряде случаев [7, 64].

Заключение

Таким образом, аутоиммунные энцефалиты с различными антителами могут дебютировать или протекать в виде психических (в первую очередь психотических) нарушений, а пациенты с данными заболеваниями – изначально наблюдаться у врача-психиатра. Учитывая особенности течения и клинической картины аутоиммунных энцефалитов, были выделены факторы, позволяющие предположить аутоиммунный процесс у пациентов с психотическими состояниями. В течении заболевания вызывать настороженность должно острое или подострое развитие первого психотического эпизода с последующим отсутствием эффекта от традиционной антипсихотической терапии, либо ее плохой переносимостью, подозрением на развитие злокачественного нейролептического синдрома. В клинической картине необходимо обращать внимание на атипичность психотической симптоматики (включая снижение уровня сознания), кататонию, двигательные расстройства, нарушения речи, впервые возникшие судорожные припадки, очаговую неврологическую симптоматику и вегетативные нарушения. Также важное значение имеет выявление опухолевых процессов и характерных нарушений на ЭЭГ (эпилептическая, медленноволновая активность или «экстремальные дельта щетки»),

МРТ (усиления сигнала в медиальных частях височных долей, атрофические изменения), а также в ликворе (плеоцитоз, олигоклональные иммуноглобулины) [19, 31]. Для подтверждения диагноза аутоиммунного энцефалита необходимо выявление антител, описанных в обзоре, в сыворотке крови или ликворе пациента.

Дальнейшее изучение аутоиммунных энцефалитов, в особенности протекающих в виде «изолированных» психотических эпизодов, имеет критическое значение для совершенствования диагностики в психиатрии и выявления биологических причин психотических нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

- Al-Diwani A., Handel A., Townsend L., Pollak T. et al. The psychopathology of NMDAR-antibody encephalitis in adults: a systematic review and phenotypic analysis of individual patient data // *Lancet. Psychiatry*. 2019. N 3 (6). P. 235–246.
- Alamowitch S. Limbic encephalitis and small cell lung cancer. Clinical and immunological features // *Brain*. 1997. N 6 (120). P. 923–928.
- Ambrosius W., Michalak S., Kozubski W., Kalinowska A. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease: Current Insights into the Disease Pathophysiology, Diagnosis and Management // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. (22). P. 1–16.
- Boronat A., Gelfand J.M., Gresa-Arribas N., Jeong H.-Y. et al. Encephalitis and antibodies to dipeptidyl-peptidase-like protein-6, a subunit of Kv4.2 potassium channels // *Ann. Neurol.* 2013. N 1 (73). P. 120–128.
- Budhram A., Leung A., Nicolle M.W., Burneo J.G. Diagnosing autoimmune limbic encephalitis // *Can. Med. Assoc. J.* 2019. N 19 (191). P. E529–E534.
- Carr I. The ophelia syndrome: memory loss in hodgkin's disease // *Lancet*. 1982. N 8276 (319). P. 844–845.
- Carvajal-Gonzalez A., Leite M.I., Waters P., Woodhall M. et al. Glycine receptor antibodies in PERM and related syndromes: characteristics, clinical features and outcomes // *Brain*. 2014. N 8 (137). P. 2178–2192.
- Cheli M., Dinoto A., Ridolfi M., Sartori A. et al. Motor neuron disease as a treatment responsive paraneoplastic neurological syndrome in patient with small cell lung cancer, anti-Hu antibodies and limbic encephalitis // *J. Neurol. Sci.* 2019. (400). P. 158–159.
- Costa A., Silva-Pinto A., Alves J., Neves N. et al. Postmalaria neurologic syndrome associated with neurexin-3α antibodies // *Neurol. - Neuroimmunol. Neuroinflammation*. 2017. N 5 (4). P. e392.
- Costa F.J., Gama Marques J.A. scoping review on paraneoplastic autoimmune limbic encephalitis (PALE) psychiatric manifestations // *CNS Spectr.* 2020. P. 1–8.
- Dale R.C., Merheb V., Pillai S., Wang D. et al. Antibodies to surface dopamine-2 receptor in autoimmune movement and psychiatric disorders. // *Brain*. 2012. N Pt 11 (135). P. 3453–3468.
- Dalmau J. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis // *Brain*. 2004. N 8 (127). P. 1831–1844.
- Dalmau J., Armangue T., Planagumà J., Radosevic M. et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models // *Lancet. Neurol.* 2019. N 11 (18). P. 1045–1057.
- Dalmau J., Geis C., Graus F. Autoantibodies to Synaptic Receptors and Neuronal Cell Surface Proteins in Autoimmune Diseases of the Central Nervous System // *Physiol. Rev.* 2017. N 2 (97). P. 839–887.
- Dalmau J., Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis // *N. Engl. J. Med.* 2018. N 9 (378). P. 840–851.
- Dalmau J., Lancaster E., Martinez-Hernandez E., Rosenfeld M. R. et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis // *Lancet. Neurol.* 2011. N 1 (10). P. 63–74.
- Drekolias D., Gadela N.V., Jacob J. Paraneoplastic Confusion: A Case of Anti-Hu Encephalitis // *Cureus*. 2020. N 7 (12). P. e9205.
- Dubey D., Pittock S.J., Kelly C.R., McKeon A. et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis // *Ann. Neurol.* 2018. N 1 (83). P. 166–177.
- Elamin M., Lonergan R., Killeen R.P., O'Riordan S. et al. Posterior cortical and white matter changes on MRI in anti-AMPA receptor antibody encephalitis // *Neurol. - Neuroimmunol. Neuroinflammation*. 2015. N 4 (2). P. e118.
- Endres D., Leypoldt F., Bechter K., Hasan A. et al. Autoimmune encephalitis as a differential diagnosis of schizophreniform psychosis: clinical symptomatology, pathophysiology, diagnostic approach, and therapeutic considerations // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2020. N 7 (270). P. 803–818.
- Gable M.S., Sheriff H., Dalmau J., Tilley D.H. et al. The Frequency of Autoimmune N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis Surpasses That of Individual Viral Etiologies in Young Individuals Enrolled in the California Encephalitis Project // *Clin. Infect. Dis.* 2012. N 7 (54). P. 899–904.
- Gaig C., Graus F., Compta Y., Hög B. et al. Clinical manifestations of the anti-IgLON5 disease // *Neurology*. 2017. N 18 (88). P. 1736–1743.
- Goodfellow J.A., Mackay G.A. Autoimmune encephalitis. // *J. R. Coll. Physicians Edinb.* 2019. N 4 (49). P. 287–294.
- Graus F., Boronat A., Xifro X., Boix M. et al. The expanding clinical profile of anti-AMPA receptor encephalitis // *Neurology*. 2010. N 10 (74). P. 857–859.
- Graus F., Titulaer M. J., Balu R., Benseler S. et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis // *Lancet Neurol.* 2016. N 4 (15). P. 391–404.
- Gresa-Arribas N., Planaguma J., Petit-Pedrol M., Kawachi I. et al. Human neurexin-3α antibodies associate with encephalitis and alter synapse development // *Neurology*. 2016. N 24 (86). P. 2235–2242.
- Guo C.Y., Gelfand J. M., Geschwind M. D. Anti-gamma-aminobutyric acid receptor type A encephalitis: a review // *Curr. Opin. Neurol.* 2020. N 3 (33). P. 372–380.
- Hao Q., Wang D., Guo L., Zhang B. Clinical characterization of autoimmune encephalitis and psychosis // *Compr. Psychiatry*. 2017. (74). P. 9–14.
- Hara M., Arino H., Petit-Pedrol M., Sabater L. et al. DPPX antibody-associated encephalitis // *Neurology*. 2017. N 14 (88). P. 1340–1348.
- Harloff A., Hummel S., Kleinschmidt M., Rauer S. Anti-Ri antibodies and limbic encephalitis in a patient with carcinoid tumour of the lung // *J. Neurol.* 2005. N 11 (252). P. 1404–1405.
- Herken J., Pruss H. Red Flags: Clinical Signs for Identifying Autoimmune Encephalitis in Psychiatric Patients // *Front. Psychiatry*. 2017. (8).
- Herrmann M.L., Bruchner N., Martin P., Wildgruber D. Psychosis associated to CASPR2 autoantibodies and ovarian teratoma: A case report // *Psychiatry Res.* 2020. (285). P. 112725.
- Hoffmann L.A., Jarius S., Pellkofer H.L., Schueller M. et al. Anti-Ma and anti-Ta associated paraneoplastic neurological syndromes: 22 newly diagnosed patients and review of previous cases // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2008. N 7 (79). P. 767–773.
- Hoftberger R., Sonderer A. van, Leypoldt F., Houghton D. et al. Encephalitis and AMPA receptor antibodies: Novel findings in a case series of 22 patients // *Neurology*. 2015. N 24 (84). P. 2403–2412.
- Hoftberger R., Titulaer M. J., Sabater L., Dome B. et al. Encephalitis and GABAB receptor antibodies: Novel findings in a new case series of 20 patients // *Neurology*. 2013. N 17 (81). P. 1500–1506.
- Ibrahim Ismail I., K. John J., Ibrahim M., Al-Hashel J.Y. Paraneoplastic Limbic Encephalitis Associated with Anti-CV2/CRMP5 Antibodies Secondary to Thymoma in an Adolescent // *Case Rep. Neurol.* 2020. N 1 (12). P. 50–55.
- Irani S.R., Pettingill P., Kleopa K.A., Schiza N. et al. Morvan syndrome: Clinical and serological observations in 29 cases // *Ann. Neurol.* 2012. N 2 (72). P. 241–255.
- Jang Y., Lee S.-T., Lim J.-A., Kim T.-J. et al. Psychiatric symptoms delay the diagnosis of anti-LGI1 encephalitis // *J. Neuroimmunol.* 2018. (317). P. 8–14.
- Kayser M. S., Kohler C. G., Dalmau J. Psychiatric Manifestations of Paraneoplastic Disorders // *Am. J. Psychiatry*. 2010. N 9 (167). P. 1039–1050.
- Kayser M.S., Titulaer M.J., Gresa-Arribas N., Dalmau J. Frequency and characteristics of isolated psychiatric episodes in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis // *JAMA Neurol.* 2013. N 9 (70). P. 1133–1139.
- Kelleher E., Barry H., Cotter D. R., Corvin A. et al. Autoantibodies and Psychosis // *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2019. (44). P. 85–123.
- Kellinghaus C., Kraus J., Blaes F., Nabavi D.G. et al. CRMP-5-Autoantibodies in Testicular Cancer Associated with Limbic Encephalitis and Choreiform Dyskinesias // *Eur. Neurol.* 2007. N 4 (57). P. 241–243.
- Klein C.J., Lennon V.A., Aston P.A., McKeon A. et al. Insights From LGI1 and CASPR2 Potassium Channel Complex Autoantibody Subtyping // *JAMA Neurol.* 2013. N 2 (70). P. 229.
- Kritikou I., Vgontzas A. N., Rapp M.A., Bixler E.O. Anti-Ma1- and Anti-Ma2-Associated Encephalitis Manifesting With Rapid Eye Movement Sleep Disorder and Narcolepsy With Cataplexy: A Case Report // *Biol. Psychiatry*. 2018. N 5 (83). P. e39–e40.
- Lancaster E., Martinez-Hernandez E., Titulaer M. J., Boulos M. et al. Antibodies to metabotropic glutamate receptor 5 in the Ophelia syndrome // *Neurology*. 2011. N 18 (77). P. 1698–1701.
- Laurido-Soto O., Brier M. R., Simon L. E., McCullough A. et al. Patient

- characteristics and outcome associations in AMPA receptor encephalitis // *J. Neurol.* 2019. N 2 (266). P. 450–460.
47. Li W., Wu S., Meng Q., Zhang X. et al. Clinical characteristics and short-term prognosis of LGI1 antibody encephalitis: a retrospective case study // *BMC Neurol.* 2018. N 1 (18). P. 96.
 48. Ma X., Ma L., Wang Z., Liu Y. et al. Clinical Features and Gut Microbial Alterations in Anti-leucine-rich Glioma-Inactivated 1 Encephalitis – A Pilot Study // *Front. Neurol.* 2020. (11).
 49. Maramattom B. Paraneoplastic CRMP-5 basal ganglionitis and limbic encephalitis in an elderly Indian lady // *Neurol. India.* 2013. N 5 (61). P. 534.
 50. Mat A., Adler H., Merwick A., Chadwick G. et al. Ophelia syndrome with metabotropic glutamate receptor 5 antibodies in CSF // *Neurology.* 2013. N 14 (80). P. 1349–1350.
 51. Moon J., Lee S.-T., Shin J.-W., Byun J.-I. et al. Non-stiff anti-amphiphysin syndrome: Clinical manifestations and outcome after immunotherapy // *J. Neuroimmunol.* 2014. N 1–2 (274). P. 209–214.
 52. Ortega Suero G., Sola-Valls N., Escudero D., Saiz A. et al. Anti-Ma and anti-Ma2-associated paraneoplastic neurological syndromes // *Neurol. (English Ed.)* 2018. N 1 (33). P. 18–27.
 53. Pettingill P., Kramer H.B., Coebergh J.A., Pettingill R. et al. Antibodies to GABAA receptor $\alpha 1$ and $\gamma 2$ subunits: Clinical and serologic characterization // *Neurology.* 2015. N 12 (84). P. 1233–1241.
 54. Pruss H., Dalmau J., Harms L., Holtje M. et al. Retrospective analysis of NMDA receptor antibodies in encephalitis of unknown origin // *Neurology.* 2010. N 19 (75). P. 1735–1739.
 55. Sarkis R.A., Coffey M.J., Cooper J.J., Hassan I. et al. Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis: A Review of Psychiatric Phenotypes and Management Considerations: A Report of the American Neuropsychiatric Association Committee on Research // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2019. N 2 (31). P. 137–142.
 56. Scotton W.J., Karim A., Jacob S. Glutamate Receptor Antibodies in Autoimmune Central Nervous System Disease: Basic Mechanisms, Clinical Features, and Antibody Detection // *Methods Mol. Biol.* 2019. (1941). P. 225–255.
 57. Shin K.J., Ji Y. Anti-Hu antibody-mediated limbic encephalitis associated with cervical cancer: A case report // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2018. N 6 (44). P. 1181–1184.
 58. Sillevs Smitt P., Grefkens J., Leeuw B. de, Bent M. van den et al. Survival and outcome in 73 anti-Hu positive patients with paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy // *J. Neurol.* 2002. N 6 (249). P. 745–753.
 59. Sonderen A. van, Arino H., Petit-Pedrol M., Leypoldt F. et al. The clinical spectrum of Caspr2 antibody-associated disease // *Neurology.* 2016. N 5 (87). P. 521–528.
 60. Sonderen A. van, Petit-Pedrol M., Dalmau J., Titulaer M.J. The value of LGI1, Caspr2 and voltage-gated potassium channel antibodies in encephalitis // *Nat. Rev. Neurol.* 2017. N 5 (13). P. 290–301.
 61. Sonderen A. van, Thijs R.D., Coenders E.C., Jiskoot L.C. et al. Anti-LGI1 encephalitis // *Neurology.* 2016. N 14 (87). P. 1449–1456.
 62. Spatola M., Petit Pedrol M., Maudes E., Simabukuro M. et al. Clinical features, prognostic factors, and antibody effects in anti-mGluR1 encephalitis // *Neurology.* 2020. N 22 (95). P. e3012–e3025.
 63. Spatola M., Sabater L., Planaguma J., Martinez-Hernandez E. et al. Encephalitis with mGluR5 antibodies: Symptoms and antibody effects. // *Neurology.* 2018. N 22 (90). P. e1964–e1972.
 64. Swayne A., Tjoa L., Broadley S., Dionisio S. et al. Antiglycine receptor antibody related disease: a case series and literature review // *Eur. J. Neurol.* 2018. N 10 (25). P. 1290–1298.
 65. Tuzun E., Dalmau J. Limbic Encephalitis and Variants: Classification, Diagnosis and Treatment // *Neurologist.* 2007. N 5 (13). P. 261–271.
 66. Titulaer M.J., McCracken L., Gabilondo I., Armangué T. et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: An observational cohort study // *Lancet Neurol.* 2013. N 2 (12). P. 157–165.
 67. Tobin W.O., Lennon V.A., Komorowski L., Probst C. et al. DPPX potassium channel antibody Frequency, clinical accompaniments, and outcomes in 20 patients // *Neurology.* 2014. N 20 (83). P. 1797–1803.
 68. Vincent A., Bien C. G., Irani S.R., Waters P. Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges // *Lancet Neurol.* 2011. N 8 (10). P. 759–772.
 69. Vrillon A., Carle G., Berzero G., Honnorat J. et al. Psychiatric symptoms in anti glutamic acid decarboxylase associated limbic encephalitis in adults: a systematic review // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2020. (119). P. 128–137.
 70. Wandinger K.-P., Leypoldt F., Junker R. Autoantibody-Mediated Encephalitis // *Dtsch. Arztebl. Int.* 2018. N 40 (115). P. 666–673.
 71. Wang W., Zhang L., Chi X.-S., He L. et al. Psychiatric Symptoms of Patients With Anti-NMDA Receptor Encephalitis // *Front. Neurol.* 2020. (10). P. 1330.
 72. Warren N., Theodoros T., Gunawardana R., Gillinder L. CASPR2 encephalitis presenting as post-partum psychosis // *Aust. New Zeal. J. Psychiatry.* 2019. N 2 (53). P. 174–175.
 73. Xue T., Yu J., Chen S., Wang Z. et al. Different Targets of Monoclonal Antibodies in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Meta-Analysis Evidenced From Randomized Controlled Trials // *Front. Neurol.* 2020. (11).
 74. Yu Z., Kryzer T.J., Griesmann G.E., Kim K.-K. et al. CRMP-5 neuronal autoantibody: Marker of lung cancer and thymoma-related autoimmunity // *Ann. Neurol.* 2001. N 2 (49). P. 146–154.
 75. Zhao X., Yang X., Liu X., Wang S. Clinical features and outcomes of Chinese patients with anti- γ -aminobutyric acid B receptor encephalitis // *Exp. Ther. Med.* 2020. N 1 (20). P. 617–622.

ПСИХИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ АУТОИММУННЫХ ЭНЦЕФАЛИТАХ

А.А. Мурашко

Аутоиммунные энцефалиты (АЭ) являются быстрорастущей группой заболеваний, ассоциированных со специфическими антителами к различным структурам мозга. АЭ протекают в виде комплексной нейropsychиатрической симптоматики и могут быть причиной острых психотических состояний. Энцефалиты, связанные с антителами к внутриклеточным агентам (напр., Hu, Ma1, Ma2, CRMP-5/CV-2), развиваются в основном в качестве метастатического осложнения опухолевого процесса, клинически представлены различными неврологическими и нейropsychиатрическими синдромами и нередко плохо поддаются терапии. Энцефалиты с антителами к внеклеточным

агентам (напр., NMDA рецепторам, LGI1, CASPR2) в меньшей степени связаны с опухолями, чаще дебютируют с психических и, в частности, психотических нарушений и отличаются значительной эффективностью патогенетической терапии. В обзоре представлены известные варианты аутоиммунных энцефалитов с акцентом на психопатологическую симптоматику в их структуре, рассмотрены особенности, позволяющие предположить наличие аутоиммунного процесса у пациентов с расстройствами психотического спектра.

Ключевые слова: аутоиммунный энцефалит, лимбический энцефалит, анти-NMDA рецепторный энцефалит, психоз, психотические расстройства.

MENTAL DISORDERS IN AUTOIMMUNE ENCEPHALITIDIES

A.A. Murashko

Autoimmune encephalitis (AE) is a rapidly growing group of disorders associated with specific antibodies to various brain structures. AE are characterized by complex neuropsychiatric symptoms and might drive acute psychotic states. Encephalitis associated with antibodies to intracellular agents (for example, Hu, Ma1, Ma2, CRMP-5/CV-2) develops mainly as a non-metastatic complication of the malignancy, manifests with various neurological and neuropsychiatric syndromes, and often does not respond well to therapy. Encephalitis with antibodies to extracellular agents (for example,

NMDA receptors, LGI1, CASPR2) is less associated with tumors and more – with psychiatric and, in particular, psychotic symptoms, and is characterized by good response to pathogenetic therapy. The review presents the known variants of autoimmune encephalitis focusing on the psychopathological symptoms, and considers the features that might suggest the underlying autoimmune process in patients with psychotic spectrum disorders.

Key words: autoimmune encephalitis, limbic encephalitis, anti-NMDA receptor encephalitis, psychosis, psychotic disorders.

Мурашко Алексей Андреевич – младший научный сотрудник Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» МЗ РФ; e-mail: murashko.a@serbsky.ru

ВОПРОСЫ ПОЛОВОЙ ИДЕНТИЧНОСТИ И ОКАЗАНИЯ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

Н.Н. Петрова¹, Е.М. Чумаков^{1, 2}, О.В. Лиманкин^{2, 3, 4}, Л.А. Азарова²

¹Санкт-Петербургский государственный университет

²Санкт-Петербургская психиатрическая больница №1 им. П.П. Кащенко

³Санкт-Петербургский институт повышения квалификации врачей-экспертов Министерства труда и социальной защиты населения

⁴Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

Представления, связанные с понятием половой идентификации, в настоящее время претерпевают существенные изменения. Традиционные взгляды связывают транссексуализм с психическими заболеваниями. I. Pauly и M. Edgerton [71] считали, что транссексуализм – это патологическое состояние, которое маскирует собой психическое заболевание и что «прогресс в хирургической технике сделал возможной реализацию фантазий о сексуальном перевоплощении». Причисление себя к какому-то полу, отличному от мужского или женского, может являться не выражением автономности индивида и не следствием свободы самовыражения, а служить симптомом психического расстройства [31, 47]. Возможные психопатологические причины включают тревогу, депрессию, причинение себе вреда, оскорбления и пренебрежение со стороны окружающих в анамнезе, поведенческую персеверацию, употребление психоактивных веществ (алкоголя, наркотиков), сексуальные проблемы, расстройства личности, расстройства пищевого поведения, психотические расстройства и расстройства аутистического характера [69]. Отмечено увеличение числа пациентов с психическими расстройствами, в рамках которых вторично возникает недовольство своим полом, совершающих процесс перехода, который им не показан. За последние 10 лет участились случаи «внезапно начавшейся гендерной дисфории» среди подростков, не имевших в прошлом поведения, соответствовавшего устойчивому недовольству своим полом [61]. Вместе с тем, нельзя не отметить в работах зарубежных исследователей отчетливую тенденцию к прагматичному подходу к изучению проблемы, направленному на оценку распространенности и улучшение социализации лиц с расстройствами половой идентификации [12].

В отечественной психиатрии первые исследования в области феномена нарушения половой иден-

тификации принадлежат А.И. Белкину, исследовавшему эндокринные аспекты транссексуализма [1]. А.О. Бухановский оценивал транссексуализм как эндогенную конституциональную личностную аномалию [2]. Т.Н. Григорьева [4], рассматривая расстройства половой идентификации, выделила транссексуализм, расстройства половой идентификации в рамках транссвестизма двойной роли, фетишистского транссвестизма и расстройства полового созревания, сопровождающегося формированием гомосексуального типа влечения, и синдром расстройства половой идентификации в рамках эндогенных заболеваний. С.Н. Матевосян и Г.Е. Введенский [10] на основании исследования пациентов с половой дисфорией установили расстройства шизофренического спектра в 32% случаев. Это позволило авторам предположить, что в исследованной популяции имеет место гиподиагностика шизофрении.

Число лиц с гендерной дисфорией, обращающихся за медицинской помощью, заметно возросло в последнее время согласно исследованиям, проводившимся в Европе и США, что повышает актуальность совершенствования психолого-психиатрической помощи этим людям [14, 97].

Цель настоящего обзора – анализ исследований по вопросу половой идентичности, психического здоровья трансгендерных людей и оказания им психолого-психиатрической помощи.

В задачи исследования не входил анализ психиатрической помощи лицам, обращающимся с запросом на смену пола.

Методы

Проведен поиск русскоязычных и англоязычных статей в базах данных: ELibrary.ru, Web of Science, Scopus, PubMed, Cochrane Database of Systematic Reviews. Поиск осуществлен по ключевым словам: трансгендерные люди, распространенность,

психические расстройства, психиатрическая помощь. Критерии включения: полнотекстовые статьи на русском и английском языках, оригинальные исследования, кокрейновские обзоры, эпидемиологические исследования. Критерии исключения: тезисы, монографии, руководства, учебные пособия, несоответствие заданным параметрам.

Результаты и их обсуждение

Место нарушений половой идентификации в современных классификациях. В современной научной литературе при описании проблемы половой идентификации применяются неравнозначные термины: расстройства половой идентификации, транссексуализм, трансгендерность, гендерная (половая) дисфория. В значительной степени это обусловлено отсутствием единого подхода в имеющихся классификациях. В связи с этим в настоящем обзоре приводятся термины, использовавшиеся авторами цитированных исследований.

В действующей Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10), применяется термин «Транс-сексуализм» и указывается на необходимость дифференциации транссексуализма от шизофрении, нарушений половой идентификации при органических поражениях головного мозга, расстройствах личности и других психических расстройствах. В МКБ-10 расстройство половой идентичности может быть диагностировано только при исключении эндогенного психического процесса.

В DSM-5 (2013) этот диагноз после многочисленных критических выступлений в адрес стигматизирующего характера термина переместился из категории сексуальных расстройств в отдельную категорию и был переименован из «расстройства гендерной идентичности» в «гендерную дисфорию» после многочисленных критических выступлений в адрес стигматизирующего характера термина. Гендерная дисфория определена как «аффективная/когнитивная неудовлетворённость личности своим предписанным полом, что обычно устанавливается с рождения и рассматривается как пол рождения» [15]. Американская психиатрическая ассоциация

подчеркивает, что гендерное несоответствие не то же самое, что половая дисфория, и половой нонконформизм сам по себе не является психическим расстройством [35].

В одиннадцатом издании Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-11), пересмотрено определение здоровья, связанного с гендерной идентичностью. На смену таким диагностическим категориям, как «транс-сексуализм» в МКБ-10 и «расстройство гендерной идентичности у детей», пришли «гендерное несоответствие в подростковом и взрослом возрасте» и «гендерное несоответствие в детском возрасте». Гендерное несоответствие в целом было перенесено из главы «Психические и поведенческие расстройства» в новую главу «Состояния, связанные с сексуальным здоровьем». Эти изменения основаны на представлениях о том, что трансгендерность не является психической болезнью и направлены на превенцию стигматизации. Трансгендерность рассматривается как вопрос, связанный с «сексуальным здоровьем», и определяется как несовпадение гендерной принадлежности человека с полом, определенным при рождении. Кроме того, в МКБ-11 признается наличие связи между гендерной идентичностью, сексуальным поведением, подверженностью насилию и инфекциями, передаваемыми половым путем [27].

Изменения подходов к классификации расстройств половой идентификации отражают процессы депсихопатологизации понятия и смещение акцента на психосоциальные аспекты проблемы. В табл. 1 приведены краткие определения основных терминов, используемых в статье [100].

Распространенность. В эпидемиологических исследованиях используются разные показатели трансгендерных популяций, разные подходы к пониманию нарушений половой идентификации, что приводит к различным оценкам распространенности. В некоторых исследованиях оценивалась доля населения, у которой диагностирован транс-сексуализм по МКБ-10. Многие исследования ограничивались клиническими популяциями, которые стремились к бинарному переходу. Данные о распространенности согласно DSM-5 (0,005–0,014% для

Таблица 1

Определения терминов, используемых в статье

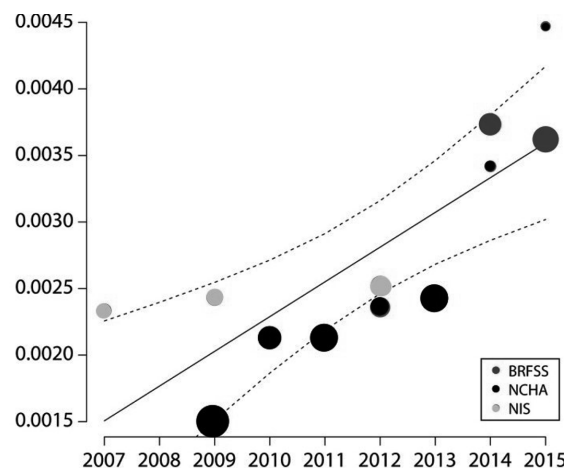
Термин	Определение
Гендерное несоответствие	Несоответствие между собственным опытом человека в отношении его гендера (гендерная идентичность) и полом, приписанным при рождении
Гендерная дисфория	Дискомфорт или стресс, связанные с гендерным несоответствием человека (социальным, физическим или и тем, и другим)
Трансгендерный человек	Лицо, испытывающее гендерное несоответствие
Трансгендерный мужчина (транс-мужчина)	Лицо, которому при рождении был приписан женский пол, идентифицирующее себя как мужчину
Трансгендерная женщина (транс-женщина)	Лицо, которому при рождении был приписан мужской пол, идентифицирующее себя как женщину
Цисгендерный человек	Человек, чья гендерная идентичность совпадает с полом, приписанным при рождении

мужчин при рождении; 0,002–0,003% женщин при рождении) основаны на изучении популяции людей с диагнозами расстройства гендерной идентичности и транссексуализма, находящихся в специализированных клиниках для решения вопроса гормонального лечения и хирургического вмешательства, и не отражают распространенность в общей популяции лиц с гендерной дисфорией или тех, кто идентифицирует себя как трансгендер [37, 100]. Распространенность трансгендерных людей, получающих специализированную гендерную помощь в Нидерландах, была оценена в 0,008% для трансгендерных женщин и 0,003% для трансгендерных мужчин, что близко показателям по Бельгии [17, 36]. В 2016 году данные Центра эпидемиологического надзора за поведенческими факторами риска Центра контроля заболеваний позволили предположить, что 0,6% взрослого населения США идентифицируют себя как трансгендеры, что вдвое превышает оценки предыдущего десятилетия [43]. В большом телефонном опросе населения штата Массачусетс 0,5% населения в возрасте 18–64 лет идентифицировали себя как трансгендеры [33]. В другом крупном опросе населения в Нидерландах 1,1% опрошенных мужчин и 0,8% опрошенных женщин (в возрасте 15–70 лет) сообщили о своем гендерном несоответствии [58].

Аналогичные результаты получены Van E. Caenegem и соавт. при изучении гендерной амбивалентности и гендерной инконгруэнтности в населении и среди сексуальных меньшинств в Бельгии на основе двух опросов населения, одно из которых включало 1 832 фламандцев и второе – 2 472 представителя сексуальных меньшинств во Фландрии. В общей популяции гендерная амбивалентность наблюдалась у 2,2% мужчин и 1,9% женщин, в то время как гендерная инконгруэнтность наблюдалась у 0,7% мужчин и 0,6% женщин. Среди представителей сексуальных меньшинств распространенность гендерной амбивалентности и гендерной инконгруэнтности составила 1,8 и 0,9% среди мужчин и 4,1 и 2,1% среди женщин соответственно. Авторы делают вывод, что при численности фламандского населения, составляющей около 6 млн. человек, результаты свидетельствуют о том, что во Фландрии в общей сложности 17 150–17 665 мужчин и 14 473–15 221 женщин имеют гендерное несоответствие [89].

Недавние опросы молодежи показали, что 1,2–1,3% опрошенных школьников идентифицируют себя как трансгендеры [30, 80]. Имеющиеся данные отражают высокие показатели распространенности трансгендерных людей во многих странах, их рост на протяжении последнего десятилетия (рисунок), несмотря на то, что многие трансгендерные люди не учитываются в исследованиях, в том числе те, кто никогда не обращался за помощью.

В то же время имеются данные, что гендерная дисфория встречается редко, ее распространенность в мире оценивается в 0,001–0,002% [53].



Динамика числа трансгендеров в США (регрессионный анализ) [64]

Нейробиологические и генетические основы формирования трансгендерной идентичности. Относительно мало известно о нейробиологической основе трансгендерной идентичности [56, 82]. Связь между гендерными поведенческими различиями и диморфными областями мозга до сих пор не ясна, поскольку такие различия могут быть результатом не только анатомических особенностей, но и жизненного опыта [77].

Один из главных вопросов в нейровизуализационных и других исследованиях, посвященных нейронаучным аспектам (транс)гендерной идентичности состоит в том, чтобы определить, соответствует ли морфологически головной мозг у трансгендерных людей в большей степени их гендерной идентичности, полу, приписанному при рождении, или имеет уникальный нейропрофиль [56]. В исследованиях в этой области имеется большое число противоречий. Так, по данным M. Kiyag и соавт. [56] морфологическая структура мозга трансгендерных людей, по крайней мере до гормонального лечения, больше соответствует полу, приписанному при рождении, и может меняться при приеме гормональной терапии. Результаты другого исследования поддерживают гипотезу о том, что структура мозга трансгендерных женщин отличается от структуры мозга их биологического пола (мужчин), а также гендера, с которым они себя идентифицируют (женщины) [42]. Недавнее исследование нейроанатомических различий по половому и гендерному признакам у цис- и трансгендерных лиц путем анализа данных МРТ с использованием машинного обучения не подтвердило гипотезу о том, что нейроанатомическая классификация позволит различать мужскую или женскую гендерную идентичность независимо от биологического пола данного лица или наличия гендерного несоответствия [18]. Предметом изучения исследователей являются также биомаркеры, в частности, BDNF [46]. Однако исследователи пришли к выводу, что определение BDNF в настоящее время как биологического маркера для расстройства

гендерной идентичности является весьма спекулятивным. Данные нейropsychологических и нейровизуализационных исследований подтверждают, что биологические факторы фундаментально связаны с конкретными гендерными идентичностями, но недостаточны для формирования концепции развития гендерной идентичности. Психосоциальные, гормональные и экологические факторы также имеют значение для лиц с гендерным несоответствием, однако точные механизмы их влияния на формирование (транс)гендерной идентичности остаются неясными и требуют дальнейшего изучения [50].

Результаты исследований свидетельствуют о вкладе генетических факторов в развитие гендерной идентичности [45, 50, 79], однако перспективный ген-кандидат до сих пор идентифицирован не был [57, 77, 79]. На основании обзора имеющихся близнецовых исследований, в которых сообщалось об оценке наследственности гендерной дисфории и связанных с ней фенотипов в различных возрастных группах, исследователи предположили, что гендерная идентичность является многофакторной комплексной характеристикой с наследственным полигенным компонентом [72]. Перспективными могут быть исследования функциональных вариантов генов, кодирующих выработку половых гормонов, в частности гена андрогенового рецептора у лиц с гендерным несоответствием и гендерной дисфорией [34, 40]. Однако исследования в этом направлении пока единичны и порой их результаты не подтверждают друг друга. Так, гипотеза о том, что полиморфизм CYP17-MspA1 rs743572 связан с гендерной дисфорией у трансгендерных мужчин [22, 39] впоследствии была опровергнута [41].

Основным ограничением исследований нейронами и генетики (транс)гендера является сравнительно небольшие размеры выборок, поэтому необходимы новые инициативы для дальнейшего изучения нейробиологии «гендера мозга» [56]. Авторы также утверждают, что повышение осведомленности о биологическом разнообразии, лежащем в основе развития гендерной идентичности, актуально для всех областей социальных, медицинских и неврологических исследований и имеет основополагающее значение для сокращения неравенства в области здравоохранения и содействия защите прав человека для гендерных меньшинств [72].

Структура психических расстройств у лиц с гендерной дисфорией. Большинство исследователей сходятся в том, что трансгендерные и небинарные люди несут повышенное бремя психиатрических проблем по сравнению с населением в целом. 30–40% пациентов с расстройствами половой идентификации имеют психические расстройства на момент обследования и 50–80% страдают ими в течение жизни [103].

В США проведено исследование распространенности и вероятности диагнозов психических

расстройств у стационарных трансгендерных пациентов. В исследование были включены 25 233 трансгендерных и 254 437 363 цисгендерных пациентов стационара в период с 2007 по 2014 год. Показана большая частота диагнозов психических расстройств у трансгендерных пациентов, включая тревогу, депрессию, психозы (77% против 37,8%). Трансгендерные пациенты с диагнозом психического расстройства имели более высокую распространенность диагнозов коморбидных хронических заболеваний по сравнению с цисгендерными пациентами. Результаты исследования считаются репрезентативными для населения США в национальном масштабе [23].

Кросс-секционный анализ распространенности диагнозов психических расстройств у трансгендерных пациентов (n=10 270) показал, что 58% имели, по крайней мере, один психиатрический диагноз по сравнению с 13,6% в контрольной популяции пациентов. Трансгендерные пациенты обнаруживали статистически значимо большую распространенность всех поставленных психиатрических диагнозов, при этом наиболее часто встречающимися диагнозами были большое депрессивное расстройство и генерализованное тревожное расстройство (31% и 12% соответственно). Была отмечена большая частота биполярного расстройства (11%) и психотических расстройств в течение жизни (4,7% в целом, 2,5% для шизофрении и 2,2% для шизоаффективного расстройства) у взрослых трансгендерных людей. Среди взрослых трансгендерных людей 10% имели в анамнезе расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, в том числе 4,2% – с алкоголем и 3,8% – с каннабисом. Авторами исследования сделано предположение, что показатели, приведенные в статье, вероятно, завышены по нескольким причинам, в том числе в связи с обязательным обследованием психического здоровья перед началом медицинских вмешательств для трансгендерного перехода, что может привести к ошибочному диагнозу или гипердиагностике [92].

Ретроспективный обзор данных по 201 взрослому трансгендерному и небинарному пациенту в сети первичной медицинской помощи выявил значительную распространенность психических расстройств, включая депрессию и посттравматическое стрессовое расстройство [21].

В литературе отмечается высокая распространенность психических расстройств у людей с гендерной дисфорией, причем они чаще встречаются у транссексуалов мужского и женского пола. Данные о долгосрочной смертности показывают, что смертность транссексуалов увеличивается на 51% по сравнению с общим населением. Это в основном объясняется шестикратным ростом числа самоубийств и более высоким уровнем психических расстройств и рискованного поведения, приводящего к инфицированию ВИЧ и злоупотреблению психоактивными

веществами. На примере небольшого числа обследованных – 20 транссексуалов и 20 субъектов контроля в возрасте 23,55 года продемонстрировано, что 52% транссексуалов имели активные мысли о самоубийстве против 0% в контрольной группе [53].

В ходе клинико-диагностического интервью в группе 298 молодых женщин-транссексуалов в возрасте от 16 до 29 лет (средний возраст – 23,4 года), участвовавших в непрерывном рандомизированном контролируемом исследовании эффективности мер профилактики ВИЧ, установлено, что 41,5% обследованных имели 1 или более психиатрических диагнозов или диагнозов зависимости от психоактивных веществ; 20,1% имели 2 или более коморбидных психиатрических диагнозов. Распространенность специфических расстройств была следующей: прижизненный и текущий большой депрессивный эпизод – 35,4% и 14,7% соответственно; суицидальность – 20,2%; генерализованное тревожное расстройство – 7,9%; посттравматическое стрессовое расстройство – 9,8%; алкогольная зависимость – 11,2%; зависимость от психоактивных веществ (не алкоголь) – 15,2% [76].

В последнее время растет число исследований, посвященных коморбидности нарушений половой идентичности с расстройствами аутистического спектра [90]. Признаки аутизма были обнаружены у 5,5% взрослых с расстройствами половой идентичности [70].

Исследователи из Кембриджского университета на основе онлайн-опроса 642 тысячи человек выяснили, что у трансгендерных и небинарных людей аутизм, связанные с аутизмом черты и другие психические расстройства встречаются чаще, чем у женщин, мужчин и цисгендерных людей в целом (отношение шансов составило от 3,03 до 6,36) – с учетом возраста и образования. И наоборот, доля трансгендерных и небинарных людей оказалась выше среди лиц с аутизмом. Кроме того, частота синдрома дефицита внимания и гиперактивности, биполярного расстройства, депрессии, шизофрении, нарушения обучаемости и обсессивно-компульсивного расстройства (особенно шизофрении и депрессии) у трансгендерных людей и людей с небинарным гендером также была выше. Авторы высказали ряд гипотез о связи психических расстройств с гендером, в частности, что некоторые пренатальные механизмы, которые определяют развитие мозга (напр., половые гормоны), могут быть связаны как с развитием аутизма, так и с моделью гендерного поведения [94].

Психические расстройства и употребление психоактивных веществ трансгендерными людьми взаимосвязаны. Среди транссексуалов употребление каннабиноидов и, реже, кокаина, по частоте соответствует общепопуляционным показателям: распространенность на протяжении жизни составила 72% для каннабиса и 37% для кокаина, при этом транс-

гендеры, употребляющие эти психоактивные вещества, чаще получали лечение в связи с психическими расстройствами. Оказалось, что именно употребление каннабиса связано с тревогой и социальной фобией [49].

Более высокий, чем в общей популяции, уровень психических и аддитивных расстройств, включая депрессию, тревогу и суицидальное поведение, у трансгендеров, людей с гендерной дисфорией часто является следствием психосоциальной дезадаптации [75, 78, 87, 95].

Анализ электронных медицинских карт в поликлинике первичной и вторичной медицинской помощи в Мельбурне (Австралия) выявил 540 трансгендерных лиц в среднем в возрасте 27 лет. Около 21% были безработными, 23,8% – бездомными, несмотря на высокий уровень образования, 44,1% идентифицированы как транс-мужчины, 36,3% – как транс-женщины, 18,3% – как небинарные гендеры. Соматические заболевания встречались редко, но психические расстройства были очень распространены: депрессия – 55,7%, тревога – 40,4%, СДВГ – 4,3%, расстройства аутистического спектра – 4,8% [29]. Согласно онлайн-опросу трансгендерные женщины имеют самые низкие показатели психологического благополучия [93].

Высказано мнение, что уровень суицидов среди трансгендерных людей выше, чем в общей популяции во всех странах [91]. 40% трансгендеров совершали суицидальные попытки на протяжении жизни по сравнению с 4,6% в общей популяции [55]. Трансгендерные люди вдвое чаще думают о суициде и пытаются совершить самоубийство, чем представители ЛГБ сообщества [54]. Однако гендерная идентичность не указывается в свидетельствах о смерти, поэтому точное число трансгендерных людей, которые погибают от суицида, трудно определить [63]. Предыдущие суицидальные попытки трансгендерных людей считают наиболее точными индикаторами риска суицида в будущем [84]. Следует отметить, что диапазон суицидальных попыток в специализированных гендерных клиниках, варьировал от 9,8% [51] до 21,2% [32], в то время как в других клиниках он составлял от 11,2% [20] до 44% [67]. Большинство исследователей указывает на сильную связь между специфическими для меньшинств стрессовыми факторами и самоубийствами трансгендерных людей [48, 60, 85].

Опрос в США показал, что трансгендерные лица сообщают о высоком уровне психологического дистресса (39% по сравнению с 5% для всего населения США) [55]. Аналогичные данные были получены в 2015 году в Австралии: 46% трансгендерных лиц указали на высокий и очень высокий уровень психологического стресса в течение года [19]. В 2015 году Агентство общественного здоровья Швеции провело масштабное исследование трансгендерной популяции, включавшей 800 трансгендеров по всей

стране. 36% респондентов совершали попытку суицида по крайней мере однажды в течение последнего года, что в 6 раз превышает средний показатель по стране, 1/3 – в течение жизни. 72% опрошенных, совершивших суицидальную попытку, считали, что опыт транс-перехода был причиной психического напряжения, но не единственным фактором суицида [44].

Высокую коморбидность психических заболеваний и расстройств половой идентичности объясняют гипотезой «стресса меньшинств» [66], согласно которой люди с гендерным несоответствием переживают больше стресса по сравнению с общей популяцией, а, следовательно, в большей степени страдают от психогенных заболеваний. Однако по мнению Т.К.Пискаревой и С.Н.Ениколопова [11] эта гипотеза не может объяснить большую частоту парафилий, расстройств аутистического и шизофренического спектра при расстройствах половой идентификации. По мнению L.Mizock [68] психические расстройства у трансгендерных лиц и лиц с гендерным разнообразием в значительной степени обусловлены трансфобией, дискриминацией и жестоким обращением по гендерному признаку, что обуславливает необходимость психосоциальных вмешательств.

Исследование личностных характеристик 87 транссексуалов, которые обратились в итальянскую клинику для прохождения курса лечения, показало, что женщины-трансгендеры имели более низкие, чем женщины-цисгендеры, показатели «отрицательная реактивность» и «психотизм», а трансгендерные мужчины обнаружили более высокий показатель депрессивности. Почти 50% обследованных соответствовали диагнозу расстройства личности без различий по полу [16].

Имеются указания о взаимосвязи между психотическими расстройствами и желанием изменить свой пол [59]. Коморбидность шизофрении и транссексуализма до сих пор вызывает споры. Некоторые авторы исключают диагноз транссексуализма у пациентов с психозом [52], другие рассматривают эту ассоциацию как очень редкую. Бредовые случаи смены пола описаны примерно у 20–25% больных шизофренией. Около 25% больных шизофренией в определенный момент жизни переживают расстройство половой идентификации [26]. В зарубежных исследованиях было отмечено, что среди лиц, обращающихся для решения вопроса о смене пола, процентный состав больных шизофренией колеблется от 1,8 до 16% [62].

Гендерная дисфория описана у лиц с шизофренией, в том числе, как симптом манифестации [98]. «Псевдотранссексуальные» идеи пациентов, как правило, причудливы и не вызывают диагностических сомнений. В некоторых случаях преобладают жалобы на гендерную дисфорию, а психотические симптомы могут быть недооценены или даже не замечены до процедуры смены пола. Опыт практикующих врачей показывает, что сосуществование шизофрении и расстройства гендерной идентичности

возможно. Тем не менее, последствия неправильного диагноза и изменения пола могут быть серьезными и необратимыми, поэтому диагноз транссексуализма у пациентов с психозом не должен ставиться поспешно. Для этого необходимо время, тщательное наблюдение, обследование и сотрудничество психиатра и сексолога [88]. Шизофрения может изменять картину гендерной дисфории, например, путем придания смысла и бредовых интерпретаций факта несовместимости фенотипического пола со смыслом гендера. В то же время, прежде чем принимать терапевтическое решение (особенно направленное на гендерную смену пола), необходимо исключить психотический фон стремления к гендерной смене. В случае кооперации обоих нарушений необходимо оценить хронологию и динамику отдельных симптомов, их постоянство (длительное наблюдение), критику пациента и реакцию на антипсихотическое лечение. Только адекватный контроль шизофрении, который может занять несколько месяцев, и повторная оценка сексуальной идентичности с течением времени может отличить «реактивную» гендерную дисфорию или «истинную» гендерную дисфорию у пациента с психическим заболеванием [83]. Отечественными исследователями показано, что среди лиц с половой дисфорией больные шизофренией составляют 24% [8].

Принято считать, что шизофрения у лиц с нарушением гендерной идентичности, или гендерной дисфорией встречается чаще, чем у населения в целом. С другой стороны, при шизофрении могут наблюдаться изменения в гендерной идентичности и восприятии гендерных ролей. Нейробиологические исследования, в том числе нейровизуализация, позволяют предположить, что эти феномены связаны с нарушениями полового диморфизма и изменениями церебральной латерализации. Различные механизмы, такие как инфекция (токсоплазмоз), сниженный уровень мозгового нейротрофического фактора (BDNF), стрессы в раннем детстве и связь с расстройствами аутистического спектра, могут лежать в основе этой коморбидности [74].

Исследований лечения гендерной дисфории у пациентов с тяжелыми психическими расстройствами недостаточно для разработки рекомендаций, основанных на методах доказательной медицины. Недавно опубликованные серии клинических случаев свидетельствуют о том, что гендерная дисфория не связана с психотическими расстройствами по этиологии и часто предшествует появлению психотических симптомов по времени [81]. Необходимы дополнительные данные о гормональной терапии, подтверждающей гендер, управлении рисками и прогнозировании в случае сопутствующих психозов [65].

С.Н.Матевосян и Г.Е.Введенский [9], анализируя взаимовлияние эндогенных аффективных расстройств и нарушения половой идентификации, обнаружили, что актуализация полоролевого

конфликта часто связана с аффективными колебаниями, причем выявляется тенденция к взаимосвязи маниакальных состояний с женской идентификацией, а депрессивных – с мужской. Авторы подчеркивают, что диагностика во многих случаях требует длительного наблюдения за больными с аффективными состояниями до начала инициирования процесса смены паспортного пола.

Следует отметить, что не все исследователи подтверждают большую по сравнению с популяцией распространенность психических расстройств у лиц с расстройствами половой идентификации. В обзоре 38 кросс-секционных и лонгитюдных исследований, оценивающих распространенность психических расстройств до и после смены пола, показано, что психические расстройства среди лиц с половой дисфорией в момент обследования не превышают популяционный уровень и снижаются после смены пола. Несмотря на методологические погрешности включенных в анализ исследований, был сделан вывод о преобладании в структуре психопатологии депрессивных и тревожных расстройств, в то время как шизофрения и биполярное аффективное расстройство встречались не чаще, чем в общей популяции. В целом, показано, что лица с половой дисфорией имеют более высокий риск психических заболеваний [38].

Психиатрическая помощь лицам с гендерной дисфорией. Снижение качества жизни трансгендеров (44% случаев) в значительно степени опосредовано дефицитом медицинской поддержки: 73% трансгендерных людей отметили недостаток медицинской помощи, как значимый фактор низкого качества жизни [102]. Обзор 7 доступных публикаций продемонстрировал, что в США качество психолого-психиатрической помощи трансгендерам колеблется от высокой до стигматизирующей (травматичной), что свидетельствует о необходимости специальной подготовки к оказанию специализированной помощи пациентам-трансгендерам с психическими расстройствами [24, 96, 99]. Многие трансгендерные пациенты обращаются в психиатрические службы по причинам, которые либо вообще не связаны с вопросами гендерной идентичности (напр., терапия первичных психических заболеваний), либо связаны частично (напр., последствия детской травмы в результате стресса быть частью меньшинства из-за гендерного несоответствия).

Анализ частоты и структуры обращаемости пациентов с запросом на выдачу справки об изменении пола на основании 179 медицинских карт за период 1991–2020 годы установил, что в течение последнего десятилетия наблюдается увеличение случаев обращения по сравнению с 2000–2009 годами, в основном, за счет значительного увеличения числа больных с расстройствами шизофренического спектра и нарушениями половой идентификации. Авторы полагают, что выявленное изменение частоты

и клинической структуры обращаемости с запросом на изменение пола обусловлено социальным патоморфозом расстройств шизофренического спектра. Высказана точка зрения о необходимости мер по совершенствованию помощи лицам, страдающим расстройствами половой идентификации, которые, «учитывая медико-социальный дуализм проблемы, должны базироваться в равной степени на естественно-научной реальности, клинической доказательности, идеях гуманизма и правовых нормах демократического светского общества» [5].

Работники здравоохранения должны быть хорошо подготовлены к оказанию помощи трансгендерным людям. Опрос цисгендерного населения Москвы, полуструктурированные интервью с трансгендерами, а также экспертные интервью выявили малую информированность населения и медицинского персонала о трансгендерности [13]. В настоящее время зарубежными авторами предлагаются руководства по преодолению барьеров на пути оказания медицинской помощи, включая создание благоприятной среды в учреждении [86]. В США World Professional Association for Transgender Health (WPATH) разрабатывает стандарты оказания медицинской помощи (standards of care – SOC) и WPATH SOC 7 предоставила клиническое руководство для медицинских работников по оказанию помощи трансгендерам с проблемами психического здоровья [25]. В рамках пилотного исследования по оценке потребностей в транс-здравоохранении изучался опыт по улучшению медико-санитарной помощи путем создания персонализированной медицины в западном Массачусетсе на основе междисциплинарного подхода. Ключевые рекомендации включают всестороннее обучение медицинских работников [73].

С.Н.Матевосян [7] указывает, что в ситуациях, когда у пациента с психическим заболеванием в ремиссии сохраняется стойкая транссексуальная идентичность, в которой полоролевой конфликт оказывает существенное влияние на социальную, личностную и сексуальную адаптацию, допустимы лечебно-реабилитационные мероприятия, аналогичные таковым при транссексуализме.

Заключение

Структура психических расстройств, которые могут наблюдаться у трансгендерных людей, разнообразна. С одной стороны, расстройства половой идентификации могут служить проявлением психического заболевания, с другой стороны, у трансгендеров могут наблюдаться коморбидные психические/аддиктивные расстройства. С учетом изменений подходов в DSM-5 и МКБ-11, психические расстройства у трансгендерных лиц надо дифференцировать с психическими заболеваниями, протекающими с гендерной дисфорией.

Современные классификации расстройств движутся в направлении ликвидации психотических

расстройств как дисквалифицирующего критерия при диагностике гендерной дисфории. Точка зрения, что гиподиагностика психических расстройств у лиц, обращающихся с желанием смены пола, может вести и к серьезным негативным последствиям, особенно с учетом суицидоопасности, имеет немало сторонников среди отечественных ученых [3, 6, 11]. В то же время, для некоторых уязвимых лиц и групп населения, к которым относятся и трансгендерные люди, существует высокий риск возникновения психических расстройств по психогенным механизмам.

В зарубежной литературе активно высказывается мнение, что в современном обществе трансгендерные лица не получают ту психолого-психиатрическую помощь, в которой нуждаются [28]. На данный момент психиатры и врачи других специальностей оказались неподготовленными к возросшему спросу на услуги со стороны трансгендеров. Вопросы психического здоровья трансгендеров требуют комплексного междисциплинарного подхода для обеспечения оптимальной помощи. Программы профессиональной подготовки психиатров/психотерапевтов должны уделять больше внимания формированию компетенций в сфере трансгендер-

ного психического здоровья. Понимание паттернов гендерной идентификации, социодемографических характеристик, лечебных манипуляций, связанных с половой сферой, причин психических расстройств поможет сформировать оптимальную систему помощи, что снизит риск суицидального поведения трансгендерных людей.

Гендерные проблемы – это лишь одна из множества причин, по которой трансгендерные люди могут обращаться за психиатрической помощью, и, независимо от области специализации, психиатры должны обладать необходимыми навыками диагностики и ведения данных пациентов. Психиатры должны провести скрининг на психические расстройства, оценить роль стресса, склонность к суициду. Необходимо быть компетентными в диагностике гендерной дисфории и обеспечивать корректную диагностику и терапию психических расстройств. В настоящее время недостаточно изучены нарушения половой идентификации при различных психических расстройствах, не определены их дифференциально-диагностические признаки. Целесообразны дальнейшие исследования, направленные на изучение потребностей трансгендерных людей в психолого-психиатрической помощи.

ЛИТЕРАТУРА

- Белкин АИ. Третий пол. Судьбы пасынков Природы. М.: «Олимп», 2001.
- Бухановский, А.О. Транссексуализм и сходные состояния. Ростов-на-Дону: «Мини Тайм», 2016. 580 с.
- Введенский Г.Е., Матевосян С.Н. Методологические проблемы стандартов оказания помощи лицам с расстройствами половой идентификации // Социальная и клиническая психиатрия. 2016. Т. 3. С. 92–95.
- Григорьева, Т.Н. Клиника и терапия нарушений половой идентификации: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2005. 21 с.
- Дьяченко А.В., Бухановская О.А., Солдаткин В.А., Перехов А.Я. Кто обращается к психиатру с запросом на изменение пола: результаты 30-летнего исследования. Психиатрия. 2020. Т. 18. № 3. С. 32–41.
- Кибрик Н.Д., Ягубов М.И., Журавель А.П. Расстройства половой идентификации: ошибки диагностики и тактики ведения пациентов // Социальная и клиническая психиатрия. 2017. Т. 27. № 4. С. 63–69.
- Матевосян С.Н. Психические расстройства с синдромом «отвержения» пола (клинико-феноменологические и лечебно-реабилитационные аспекты): Дисс. док. мед. наук. М., 2009.
- Матевосян С.Н., Василенко Л.М., Горобец Л.Н. Особенности диагностики синдрома отрицания пола при психических расстройствах // Актуальные вопросы теоретической и клинической психиатрии. М., 2007. С. 98–105.
- Матевосян С.Н., Введенский Г.Е. Расстройства половой идентификации и аффективные расстройства // Социальная и клиническая психиатрия. 2020. Т. 30. № 1. С. 77–80.
- Матевосян С.Н., Введенский Г.Е. Половая дисфория. М.: МИА, 2012. 156 с.
- Пискарева Т.К., Ениколопов С.Н. Нарушения половой идентичности и проблемы психического здоровья // Обзорение психиатрии и медицинской психологии. 2019. № 3. С. 8–35.
- Попова Г.А. Становление понимания феномена расстройства половой идентификации // Психиатрия. 2019. Т. 17. №3. С. 51–61.
- Ушкова И.В., Киреев Е.Ю. Трансгендерность в современном российском обществе // Мониторинг общественного мнения: Экономические и социальные перемены. 2017. № 2. С. 82–96.
- Aitken M., Steensma T.D., Blanchard R. et al. Evidence for an Altered Sex Ratio in Clinic Referred Adolescents with Gender Dysphoria // J. Sex Med. 2015. Vol. 12, N 3. P. 756–763.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013.
- Anzani A., De Panfilis C., Scandurra C., Prunas A. Personality Disorders and Personality Profiles in a Sample of Transgender Individuals Requesting Gender-Arming Treatments // Int. J. Environ. Res. Public Health. 2020. Vol. 17. P. 1521.
- Bakker A., van Kesteren P.J., Gooren L.J., Bezemer P.D. The prevalence of transsexualism in the Netherlands // Acta Psychiatr. Scand. 1993. Vol. 87. P. 237–238.
- Baldinger-Melich P., Urquijo Castro M.F., Seiger R. et al. Sex Matters: A Multivariate Pattern Analysis of Sex- and Gender-Related Neuroanatomical Differences in Cis- and Transgender Individuals Using Structural Magnetic Resonance Imaging // Cerebral Cortex 2019. Vol. 30, N 3. P. 1345–1356.
- Bariola E., Lyons A., Leonard W. et al. Demographic and psychosocial factors associated with psychological distress and resilience among transgender individuals // Am. J. Public Health. 2015. Vol. 105. P. 2108–2116.
- Bauer G.R., Pyne J., Francino M.C., Hammond R. La suicidabilité parmi les personnes transe en Ontario: Implications en travail social et en justice sociale // Service Social. 2013. Vol. 59. N 1. P. 35–62.
- Beckwith N., McDowell M.J., Reisner S.L. et al. Psychiatric Epidemiology of Transgender and Nonbinary Adult Patients at an Urban Health Center // LGBT Health. 2019. Vol. 6. N 2. <https://doi.org/10.1089/lgbt.2018.0136>
- Bentz E-K., Hefler L.A., Kaufmann U. et al. A polymorphism of the CYP17 gene related to sex steroid metabolism is associated with female-to-male but not male-to-female transsexualism // Fertil Steril. 2008. Vol. 90. P. 56–59.
- Bishoy H., Rupak D., Tarang P. et al. Psychiatric disorders in the U.S. transgender population // Ann. Epidemiol. 2019. Vol. 39. P. 1–7.
- Blotner C., Rajunov M. Engaging transgender patients: using social media to inform medical practice and research in transgender health // Transgender Health. 2018. T. 3. N 1. С. 225–228.
- Byne W., Karasic D., Coleman E. et al. Gender Dysphoria in Adults: An Overview and Primer for Psychiatrists // Transgender Health. 2018. Vol. 3. N 1. P. 57–73.
- Campo J., Nijman H.L., Evers C. et al. Genderidentiteitsstoornissen als bijverschijnsel van psychose, in het bijzonder schizofrenie [Gender identity disorders as comorbid phenomena of psychosis and schizophrenia] // Ned. Tijdschr Geneesk. 2001. Vol. 39. P. 1876–1880.
- Canady V.A. WHO: Being transgender no longer a mental health condition // Mental Health Weekly. 2019. Vol. 29. <https://doi.org/10.1002/mhw.31924>
- Carroll-Beight D., Larsson M. Exploring the needs, expectations, and

- realities of mental healthcare for transgender adults: A grounded theory study on experiences in Sweden // *Transgender Health*. 2018. Vol. 3. N. 1. C. 88–104.
29. Cheung A.S., Ooi O., Leemaqz S. et al. Sociodemographic and Clinical Characteristics of Transgender Adults in Australia // *Transgender Health*. 2018. Vol. 3. N. 1. P. 229–238.
 30. Clark T.C., Lucassen M.F., Bullen P. et al. The health and well-being of transgender high school students: results from the New Zealand adolescent health survey (Youth'2012) // *J. Adolesc. Health*. 2014. Vol. 55. P. 93–99.
 31. Coleman E., Bockting W., Botzer M. et al. Standards of Care for the Health of Transsexual, Transgender and GenderNonconforming People, Version 7 // *Int. J. Transgenderism*. 2012. Vol. 13. N. 4. P. 165–232.
 32. Colizzi M., Costa R., Todarello O. Dissociative symptoms in individuals with gender dysphoria: Is the elevated prevalence real? // *Psychiatry Res*. 2015. Vol. 226. P. 173–180.
 33. Conron K.J., Scott G., Stowell G.S., Landers S.J. Transgender health in Massachusetts: results from a household probability sample of adults // *Am. J. Public Health*. 2012. Vol. 102. P. 118–122.
 34. D'Andrea S., Pallotti F., Senofonte G. et al. Polymorphic Cytosine-Adenine-Guanine Repeat Length of Androgen Receptor Gene and Gender Incongruence in Trans Women: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies // *J. Sex Med*. 2020. Vol. 17. N. 3. P. 543–550.
 35. Davy Z., Toze M. What Is Gender Dysphoria? A Critical Systematic Narrative Review // *Transgender Health*. 2018. Vol. 3. N. 1. P. 159–169.
 36. De Cuypere G., Van Hemelryck M., Michel A. et al. Prevalence and demography of transsexualism in Belgium. *Eur. Psychiatry*. 2007. Vol. 22. P. 137–141.
 37. Deutsch M.B. Making it count: improving estimates of the size of transgender and gender nonconforming populations // *LGBT Health*. 2016. Vol. 3. P. 181–185.
 38. Dhejne C., Van Vlerken R., Heylens G., Arcelus J. Mental health and gender dysphoria: A review of the literature // *Int. Rev. Psychiatry*. 2016. Vol. 28. P. 44–57.
 39. Fernandez R., Cortes-Cortes J., Esteve I. et al. The CYP17MSP1 Polymorphism and the Gender Dysphoria // *J. Sex Med*. 2015. Vol. 12. P. 1329–1333.
 40. Fernandez R., Guillamon A., Cortes-Cortes J. et al. Molecular basis of Gender Dysphoria: androgen and estrogen receptor interaction // *Psychoneuroendocrinology*. 2018. Vol. 98. P. 161–167.
 41. Fernandez R., Cortés-Cortés J., Gómez-Gil E. et al. The CYP17-MSP1 rs743572 polymorphism is not associated with gender dysphoria // *Genes Genomics*. 2016. Vol. 38. N. 12. P. 1145–1150.
 42. Flint C., Förster K., Koser S.A. et al. Biological sex classification with structural MRI data shows increased misclassification in transgender women // *Neuropsychopharmacology*. 2020. Vol. 45. N. 10. P. 1758–1765.
 43. Flores A.R., Herman J.L., Gages G.J., Brown T.N.T. How many adults identify as transgender in the United States. 2016. Available at <http://williamsinstitute.law.ucla.edu/wp-content/uploads/How-Many-Adults-Identify-as-Transgender-in-the-United-States.pdf>. Accessed June 10, 2017.
 44. Folkhälsomyndigheten [Public Health Agency]. Ha'lsan och ha'lsans besta "mningsfaktorer" för transpersoner. En rapport om ha'lsan och ha'lsans besta mningsfaktorer-transpersoner-15038-webb.pdf. Accessed May 5, 2017. Available at: www.folkhalsomyndigheten.se/pagefiles/20250/halsan-halsans-besta-mningsfaktorer-transpersoner-15038-webb.pdf. Accessed May 5, 2017.
 45. Foreman M., Hare L., York K. et al. Genetic Link Between Gender Dysphoria and Sex Hormone Signaling // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2018. Vol. 104. N. 2. P. 390–396.
 46. Fuss J., Biedermann S.V., Stalla G.K., Auer M.K. On the quest for a biomechanism of transsexualism: Is there a role for BDNF? // *J. Psych. Res*. 2013. Vol. 47. N. 12. P. 2015–2017.
 47. Gómez-Gil E., Trilla A., Salamero M. et al. Sociodemographic, Clinical and Psychiatric Characteristics of Transsexuals from Spain // *Arch. Sex Behav*. 2008. Vol. 38. N. 3. P. 378–392.
 48. Grossman A.H., Park J.Y., Russell S.T. Transgender youth and suicidal behaviours: applying the interpersonal psychological theory of suicide // *J. Gay Lesbian Mental Health*. 2016. Vol. 20. N. 4. P. 329–349.
 49. Guzman-Parra J., Paulino-Matos P., de Diego-Otero Y. et al. Substance Use and Social Anxiety in Transsexual Individuals // *J. Dual Diagn. Res. Pract. Substance Abuse Comorbidity*. 2014. Vol. 10. №3. <https://doi.org/10.1080/15504263.2014.930658>
 50. Hamidi O., Nippoldt T.B. Biology of Gender Identity and Gender Incongruence // *Transgender Med*. 2019. pp. 39–50. Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-05683-4_3
 51. Heylens G., Verroken C., De Cock S. et al. Effects of different steps in gender reassignment therapy on psychopathology: A prospective study of persons with a gender identity disorder // *J. Sex. Med*. 2014. Vol. 11. P. 119–126.
 52. Hoshiai M., Matsumoto Y., Sato T. et al. Psychiatric comorbidity among patients with gender identity disorder // *Psychiatry Clin. Neurosci*. 2010. Vol. 64. N. 5. P. 514–519.
 53. Ibrahim C., Haddad R., Richa S. Les comorbidités psychiatriques dans le transsexualisme: étude sur une population de transgenres libanais [Psychiatric comorbidities in transsexualism: Study of a Lebanese transgender population] // *L'Encéphale*. 2016. Vol. 42. N. 6. P. 517–522.
 54. Irwin J., Coleman J., Fisher C., Marasco V. Correlates of suicide ideation among LGBT Nebraskans // *J. Homosex*. 2014. Vol. 61. N. 8. P. 1172–1191.
 55. James S., Herman J., Rankin S. et al. The Report of the 2015 U.S. Transgender Survey. Washington, DC: The National Center for Transgender Equality (NCTE), 2016. P. 105–107.
 56. Kiyar M., Collet S., T'Sjoen G., Mueller S.C. Neuroscience in transgender people: an update // *Neuroforum*. 2020. Vol. 26. N. 2. P. 85–92.
 57. Korpasarn S., Safer J.D. Etiology of Gender Identity // *Endocrinol. Metabol. Clin. North Am*. 2019. Vol. 48. N. 2. P. 323–329.
 58. Kuypers L., Wijsen C. Gender identities and gender dysphoria in the Netherlands // *Arch. Sex. Behav*. 2014. Vol. 43. P. 377–385.
 59. Lawrence T., Anne A. Autogynephilic transsexualism conceptualized as an expression of romantic love // *Perspect. Biol. Med*. 2007. Vol. 50. N. 4. P. 285–286.
 60. Lehavot K., Simpson T.L., Shipperd J.C. Factors associated with suicidality among a national sample of transgender veterans // *Suicide Life-threatening Behav*. 2016. Vol. 46. N. 5. P. 507–524.
 61. Littman L. Rapid-onset gender dysphoria in adolescents and young adults: A study of parental reports // *PLOS ONE*. 2018. Vol. 13. P. 8.
 62. Lothstein L.M. Psychological Testing With Transsexuals: A 30-Year Review // *J. Pers. Assess*. 1984. Vol. 48. N. 5. P. 500–507.
 63. McNeil J., Ellis S.J., Eccles F.J.R. Suicide in trans populations: A systematic review of prevalence and correlates // *Psychol. Sex. Orientation Gender Diversity*. 2017. Vol. 4. N. 3. P. 341–353.
 64. Meerwijk E.L., Sevelius J.M. Transgender Population Size in the United States: a Meta-Regression of Population-Based Probability Samples // *Am. J. Public Health*. 2017. Vol. 107. N. 2. P. 1–8.
 65. Meijer J.H., Eekhout G.M., van Vlerken R.H.T., de Vries A.L.C. Gender Dysphoria and Co-Existing Psychosis: Review and Four Case Examples of Successful Gender Affirmative Treatment // *LGBT Health*. 2017. Vol. 4. N. 2. P. 106–114.
 66. Meyer I.H. Minority stress and mental health in gay men // *J. Health Soc. Behav*. 1995. Vol. 36. N. 1. P. 38–56.
 67. Miller L.R., Grollman E.A. The social costs of gender nonconformity for transgender adults: Implications for discrimination and health // *Sociol. Forum*. 2015. Vol. 30. N. 3. P. 809–831.
 68. Mizock L. Transgender and Gender Diverse Clients with Mental Disorders // *Psychiatr. Clin. North America*. 2017. Vol. 40. N. 1. P. 29–39.
 69. Nuttbrock L., Hwang S., Bockting W. et al. Psychiatric Impact of Gender-Related Abuse Across the Life Course of Male-to-Female Transgender Persons // *J. Sex Res*. 2010. Vol. 47. N. 1. P. 12–23.
 70. Pastorski V., Gilligan L., Curtis R. Traits of autism spectrum disorders in adults with gender dysphoria // *Arch. Sex. Behav*. 2014. Vol. 43. P. 387–393.
 71. Pauly I., Edgerton M. The gender identity movement: A growing surgical-psychiatric liaison // *Arch. Sex. Behav*. 1986. Vol. 15. P. 318.
 72. Polderman T.J.C., Kreukels B.P.C., Irwig M.S. et al. The Biological Contributions to Gender Identity and Gender Diversity. Bringing Data to the Table // *Behav. Genetics*. 2018. Vol. 48. N. 2. P. 95–108.
 73. Pryor R.E., Vickroy W. In a Perfect World, You Wouldn't Have to Work the System to Get the Things You Need to Survive: A Pilot Study About Trans Health Care Possibilities // *Transgender Health*. 2019. Vol. 4. N. 1. P. 18–23.
 74. Rajkumar R.P. Gender Identity Disorder and Schizophrenia: Neurodevelopmental Disorders with Common Causal Mechanisms? // Hindawi Publishing Corporation Schizophrenia Research and Treatment Vol. 2014, Article ID 463757, 8 p. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/463757>
 75. Reisner S., Poteat T., Keatley J. et al. Global health burden and needs of transgender populations: a review // *Lancet*. 2016. Vol. 388. P. 412–436.
 76. Reisner S.L., Biello K.B., White Hughto J.M. et al. Psychiatric Diagnoses and Comorbidities in a Diverse, Multicity Cohort of Young Transgender Women Baseline Findings From Project LifeSkills // *JAMA Pediatr*. 2016. Vol. 170. N. 5. P. 481–486.
 77. Ristori J., Cocchetti C., Romani A. et al. Brain Sex Differences Related to Gender Identity Development: Genes or Hormones? // *Int. J. Molecular Sci*. 2020. Vol. 21. N. 6. P. 2123.
 78. Robles R., Fresan A., Vega-Ramirez H. et al. Removing transgender identity from the classification of mental disorders: a Mexican field study for ICD-11 // *Lancet Psychiatry*. 2016. Vol. 3. P. 850–859.
 79. Roselli C.E. Neurobiology of gender identity and sexual orientation // *J. Neuroendocrinol*. 2018. Vol. 30. N. 7. P. 12562.
 80. Shields J.P., Cohen R., Glassman J.R. et al. Estimating population size and demographic characteristics of lesbian, gay, bisexual, and transgender youth in middle school // *J. Adolesc. Health*. 2013. Vol. 52. P. 248–250.
 81. Smith W.B., Goldhammer H., Keuroghlian A.S. Affirming Gender

- Identity of Patients With Serious Mental Illness// Psychiatric Services. 2019. Vol. 70. N 1. P. 65–67.
82. Spizzirri G., Duran F.L.S., Chaim-Avincini T.M. et al. Grey and white matter volumes either in treatment-naïve or hormone-treated transgender women: a voxel-based morphometry study// Scientific Reports. 2018. Vol. 8. N 1. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17563-z>
 83. Stusiński J., Lew-Starowicz M. Gender dysphoria symptoms in schizophrenia // Psychiatria Polska. 2018. Vol. 52. N 6. P. 1053–1062.
 84. Suicide Prevention Resource Center. Suicide risk and prevention for lesbian, gay, bisexual, and transgender youth. Newton, MA: Education Development Center, Inc, 2018.
 85. Tebbe E.A., Moradi B. Suicide risk in trans populations: An application of minority stress theory// J. Counsel. Psychol. 2016. Vol. 63. N 5. P. 520–533.
 86. The Joint Commission. Advancing Effective Communication, Cultural Competence, Patient and Family Centered Care for the Lesbian, Gay, Bisexual and Transgender (LGBT) Community: A Field Guide. Oak Brook, IL: The Joint Commission, 2011. Available at https://www.joint-commission.org/assets/1/18/LGBTFieldGuide_WEB_LINKED_VER.pdf. Accessed February 11, 2018.
 87. Trujillo M.A., Perrin P.B., Sutter M. et al. The buffering role of social support on the associations among discrimination, mental health, and suicidality in a transgender sample // Int. J. Transgend. 2017. Vol. 18. N 1. P. 39–52.
 88. Urban-Kowalczyk M. Gender Dysphoria as a Clinical Manifestation of Schizophrenia // Eur Psychiatry. 2015. Vol. 30. P. 28–31.
 89. Van Caenegem E., Wierckx K., Elaut E. et al. Prevalence of Gender Nonconformity in Flanders, Belgium // Arch. Sex. Behav. 2015. Vol. 44. N 5. P. 1281–1287.
 90. Van Schalkwyk G.I., Klingensmith K., Volkmar F.R. Gender Identity and Autism Spectrum Disorders // Yale J. Biolog. Med. 2015. Vol. 88. N 1. P. 81–83.
 91. Virupaksha H.G., Muralidhar D., Ramakrishna J. Suicide and Suicidal Behavior among Transgender Persons// Indian J. Psychol. Med. 2016. Vol. 38. N 6. P. 505–509.
 92. Wanta J.W., Niforatos J.D., Durbak E. et al. Mental Health Diagnoses Among Transgender Patients in the Clinical Setting: An All-Payer Electronic Health Record Study// Transgender Health. 2019. Vol. 4. №1. P. 313–315.
 93. Warren J.C., Smalley K.B., Barefoot K.N. Psychological well-being among transgender and genderqueer individuals // Int. J. Transgenderism. 2016. Vol. 17. N. 3–4. P. 114–123.
 94. Warrier V., Greenberg D.M., Weir E. et al. Elevated rates of autism, other neurodevelopmental and psychiatric diagnoses, and autistic traits in transgender and gender-diverse individuals // Nat. Commun. 2020. Vol. 11. N 1. P. 1–12.
 95. Weinhardt L.S., Stevens P., Xie H. et al. Transgender and gender nonconforming youths' public facilities use and psychological well-being: a mixed-method study // Transgender Health. 2017. Vol. 2. N. 1. P. 140–150.
 96. White B.P., Fontenot H.B. Transgender and non-conforming persons' mental healthcare experiences: An integrative review // Arch. Psychiatr. Nurs. 2019. Vol. 33. P. 203–210.
 97. Wiegjes C., Nota N., de Blok C. et al. The Amsterdam Cohort of Gender Dysphoria Study (1972–2015): Trends in Prevalence, Treatment, and Regrets // J. Sex Med. 2018. Vol. 15. N 4. P. 582–590.
 98. Wilcox R.N., Berg V., Gaffney C.D., Paduch D.A. Presentation and resolution of gender dysphoria as a positive symptom in a young schizophrenic man who presented with self-emasculatation: Frontiers of bioethics, psychiatry, and microsurgical genital reconstruction // Clin Case Rep. 2020. Vol. 8. P. 1735–1740.
 99. Wilson E.C., Arayasirikul S., Johnson K. Access to HIV care and support services for African American transwomen living with HIV // Int. J. Transgenderism. 2013. Vol. 14. N 4. P. 182–195.
 100. Winter S., Diamond M., Green J. et al. Transgender people: health at the margins of society // Lancet. 2016. Vol. 388. P. 390–400.
 101. World Health Organization (WHO). Mental Health Action Plan: 2013–2020 [Internet]. Geneva, Switzerland: WHO, 2013. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/89966/1/9789241506021_eng.pdf?ua=1.
 102. Zeluf G., Dhejne C., Orre C. et al. Health, disability and quality of life among trans people in Sweden—a web-based survey // BMC Public Health. 2016. Vol. 16. P. 903.
 103. Zucker K., Lawrence A., Kreukels B. Gender Dysphoria in Adults // Ann. Rev. Clin. Psychol. 2016. Vol. 12. P. 1–20.

ВОПРОСЫ ПОЛОВОЙ ИДЕНТИЧНОСТИ И ОКАЗАНИЯ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

Н.Н. Петрова, Е.М. Чумаков, О.В. Лиманкин, Л.А. Азарова

С целью анализа исследований психического здоровья трансгендерных людей и оказания им психолого-психиатрической помощи проведен поиск русскоязычных и англоязычных статей в базах данных: ELibrary.ru, Web of Science, Scopus, PubMed, Cochrane Database of Systematic Reviews. Поиск осуществлен по ключевым словам, критерии включения: полнотекстовые статьи на русском и английском языках, оригинальные исследования, кохрейновские обзоры, эпидемиологические исследования. Представлены данные о

встречаемости трансгендерных людей в популяции, распространенности и структуре психических расстройств, суицидальном поведении и его факторах риска у трансгендерных людей. Описаны проблемы получения качественной медицинской помощи трансгендерам и намечены пути их решения.

Ключевые слова: половая идентификация, транссексуализм, трансгендерность, распространенность, психические расстройства, суицидальное поведение, психиатрическая помощь.

SEXUAL IDENTITY AND MENTAL HEALTH CARE ISSUES

N.N. Petrova, E.M. Chumakov, O.V. Limankin, L.A. Azarova

In order to analyze the research conducted on mental health of transgender people and their psychological and psychiatric care, a search of Russian- and English-language articles in the databases: ELibrary.ru, Web of Science, Scopus, PubMed, Cochrane Database of Systematic Reviews was performed. The articles were searched by keywords; the inclusion criteria were: full-text articles in Russian and English, original studies, Cochrane reviews, epidemiological studies. The article presents

data on the occurrence of transgender people in the population, the prevalence and structure of mental disorders, suicidal behavior and its risk factors in transgender people. The problems of obtaining quality medical care for transgender people are described and ways of solving them are outlined.

Key words: sexual identity, transsexualism, transgender, prevalence, psychic disorders, suicidal behavior, mental health care.

Петрова Наталия Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой психиатрии и наркологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации; e-mail: petrova_nn@mail.ru

Чумаков Егор Максимович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; зав. дневным стационаром СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница № 1 им. П.П.Кашенко»; Член правления Совета молодых ученых Российского общества психиатров, руководитель Санкт-Петербургского регионального отделения СМУ РОП; e-mail: chumakovigor@gmail.com

Лиманкин Олег Васильевич – доктор медицинских наук, главный врач СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница № 1 им. П.П.Кашенко», профессор кафедры социальной психиатрии и психологии Санкт-Петербургского института повышения квалификации врачей-экспертов Министерства труда и социальной защиты населения, доцент кафедры психотерапии и сексологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Вице-президент Российского общества психиатров, Заслуженный работник здравоохранения РФ; e-mail: limankin@mail.ru

Азарова Лариса Альбертовна – заместитель главного врача по медицинской части СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница № 1 им. П.П.Кашенко»; e-mail: azarova812@me.com

КОМПЬЮТЕРНОЕ ИГРОВОЕ РАССТРОЙСТВО: ВОПРОСОВ БОЛЬШЕ, ЧЕМ ОТВЕТОВ?

Н.Е. Лукьянов

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет»

Развитие цифровых технологий привело к созданию целой индустрии компьютерных игр. В настоящее время видеоигры являются одним из наиболее популярных способов проведения досуга по всему миру (компьютерный гейминг). Несмотря на то, что большинство играющих в видеоигры не испытывает особых трудностей в вопросах социальной адаптации и трудовой деятельности [36], в клинической практике описаны многочисленные случаи пагубной привязанности к геймингу, ассоциированные с причинением значительного вреда здоровью. Некоторые исследователи даже уподобляли чрезмерное пристрастие к видеоиграм поведенческим расстройствам, вызываемым алкоголизмом или наркоманией. Возможно, чрезмерная категоричность такой позиции частично связана с влиянием сложившихся стереотипов о геймерах, как людях социально отчужденных, имеющих проблемы в учебе или на работе [27]. В 2018 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) включила в одиннадцатый перечень Международной классификации болезней (МКБ-11) новое аддиктивное расстройство – игровое расстройство, и документ планируется ввести в действие в 2022 году. Несмотря на это, в научном сообществе до сих пор нет единого мнения о том, может ли гейминг сам по себе негативно влиять на психическое здоровье и вызывать зависимость, и, следовательно, стоит ли рассматривать «игровую зависимость» как отдельную нозологическую единицу. В данной статье рассмотрены различные позиции, существующие по этому вопросу.

Диагностические критерии игрового расстройства DSM-5 и МКБ-11

До настоящего времени не удалось достигнуть единого мнения о диагностических критериях компьютерного игрового расстройства. Накопленные данные представляются научному сообществу недостаточными, чтобы классифицировать его как психическое расстройство. Поэтому оно не было включено в пятое издание Диагностического и статистического

руководства по психическим расстройствам (DSM-5), выпущенное Американской психиатрической ассоциацией в мае 2013 года. Однако в приложении к DSM-5 был помещён соответствующий раздел, где игровое расстройство трактовалось как «клиническое явление, требующее дальнейших исследований» [34]. Экспертами были предложены девять анализируемых показателей для диагностики: 1) полное сосредоточение испытуемого на игре; 2) прекращение игры вызывает у испытуемого беспокойство и повышенную раздражительность; 3) постепенное увеличение времени, затрачиваемого на игры; 4) неспособность самостоятельно прекратить игру или сократить её продолжительность; 5) постепенный отказ от других занятий и потеря интереса к другим увлечениям; 6) сосредоточенность на игре, несмотря на ясное понимание негативных последствий её продолжения для собственной жизнедеятельности; 7) сокрытие испытуемым от членов семьи или других лиц количества реально затраченного на игру времени; 8) ослабление у испытуемого негативных эмоций (чувство вины, отчаяние и т.д.), вызванных текущими жизненными обстоятельствами, при условии предоставления ему возможности играть (уход от проблем); 9) обусловленное игрой снижение функциональности в работе, учёбе или социальной жизни.

Предполагалось, что положительное соответствие поведения испытуемого набору из 5 признаков списка в течение более 12 месяцев гарантированно определит постановку диагноза «игровое расстройство». Данные критерии были введены только для зависимости от онлайн-игр, поскольку зависимость от однопользовательских видеоигр не рассматривалась как психическое расстройство и не представлена в DSM-5.

В одиннадцатом издании Международной классификации болезней ВОЗ (МКБ-11) игровое расстройство рассматривается, как модель игрового поведения (при игре в цифровые игры или видеоигры), отличающаяся нарушением контроля за игрой, отведением игре все большего приоритета, по сравнению

с другими видами деятельности, до такой степени, что ей отдается предпочтение перед другими интересами и повседневными занятиями, а также продолжением или интенсификацией игровой деятельности, несмотря на появление нежелательных последствий. Игровое расстройство может быть диагностировано в том случае, если модель поведения отличается достаточной степенью тяжести и влечёт за собой значительные нарушения в личной, семейной, социальной, образовательной, профессиональной и других важных функциональных областях. При этом расстройство очевидным образом наблюдается в течение не менее 12 месяцев [23]. Однако, такое решение ВОЗ вызвало противодействие со стороны некоторых исследователей, которые считают, что для классификации игровых нарушений не хватает научной основы, и пока неясно, связаны ли такие нарушения непосредственно с играми или являются следствием других заболеваний.

В двух системах, предлагаемых в настоящее время для диагностирования игрового расстройства, существуют как сходства, так и различия. Диагностические критерии DSM-5 более подробны, хотя некоторые из них частично дублируют МКБ-11. В обеих системах в качестве критерия, прежде всего, подчеркивается неконтролируемое, безрассудное игровое поведение в течение продолжительного времени, приводящее к серьезным последствиям в личной и общественной жизни человека. Соответствие пяти или более из девяти критериев DSM-5 позволяет диагностировать игровое расстройство. Однако DSM-5 не рассматривает игровое расстройство как самостоятельную нозологическую единицу, и соответствующий раздел включён лишь в приложение. В отличие от DSM-5, МКБ-11 включает игровые расстройства в рубрику «Нарушения, обусловленные аддиктивным поведением», причём рассматривается зависимость как от онлайн, так и оффлайн-игр.

Распространенность игрового расстройства в европейской и азиатской популяциях

Ряд авторов отмечает, что распространенность игрового расстройства существенно различается в азиатской и европейской популяциях. Так, проведенный китайскими учеными мета-анализ 36 исследований в Китае, охватывающий 362 328 игроков в онлайн-игры, показал, что распространенность игрового расстройства составила от 3,5% до 17% [32]. Среди азиатской популяции известны случаи пагубного игрового поведения, которое в итоге вызвало крайне серьезные проблемы с психическим и соматическим здоровьем. Так, в 2007 году китайский геймер совершил убийство другого геймера после того, как тот продал одолженный ему в игре внутриигровой предмет [20]. В 2015 житель Тайваня скончался от сердечной недостаточности после трехдневного игрового марафона [21]. В 2018 году китайский мужчина после 20 часов непрерывного

гейминга был госпитализирован в клинику в связи с возникшим парезом конечностей [22]. Выявленная распространенность игровых расстройств в Европе и США относительно ниже. Например, в Германии она составила 1,16% [38], а в США около 0,3–1,0% [36]. Возможно наблюдаемые различия в показателях распространенности игрового расстройства вызваны социальными и культурными особенностями европейских и азиатских потребителей видеоигр и даже региональными природными и климатическими характеристиками.

Проблемы диагностики игрового расстройства и возможность ложноположительных результатов

С развитием классификации и диагностических критериев игрового расстройства в DSM и МКБ ученые и клиницисты стали значительно больше интересоваться исследованием их клинической значимости. Это породило множество методов диагностики для выявления предполагаемой патологии [26].

Применяемые методики содержат различные допущения и основываются, по большей части, на анкетировании, вследствие чего обладают низкой специфичностью и чувствительностью [26, 36]. По мнению некоторых исследователей, опросники, базирующиеся на предлагаемых DSM-5 критериях, недостаточно показательны для установления игрового расстройства как отдельного диагноза [36]. В настоящее время большинство опросников для определения «зависимости от видеоигр» всего лишь переформулируют методики, разработанные для определения злоупотреблений психоактивными веществами или азартными играми. Используется сходная терминология, просто такие слова, как «героин», заменяются на «видеоигры». Конструктивная обоснованность такого переписывания без наличия фундаментальных исследований даже не ставится под вопрос, подразумевая эквивалентную применимость тестов к различающимся наборам поведенческих реакций [11, 26, 37]. Возникает проблема потенциальной патологизации нормального поведения и, как следствие, выявления чрезмерного количества ложноположительных случаев, особенно при использовании критериев DSM-5 [26, 37]. Примерами могут служить критерии использования испытуемым видеоигр для снятия стресса и плохого настроения или потери его интереса к другим увлечениям. Хотя при злоупотреблении психоактивными веществами такое поведение действительно свидетельствует о наличии патологии, оно также характерно практически для любого безобидного хобби. В ряде исследований показано, что неоднозначность применения таких критериев DSM-5, как «полное сосредоточение на игре», «потеря интересов», «сокрытие информации о времени, проведенном за игрой», «игра в видеоигры для улучшения настроения и снятия стресса»,

наиболее значительно способствует получению ложноположительных результатов [1, 6, 24]. Это, хотя и в меньшей степени, отмечается и относительно других критериев. Трудности выработки корректных формулировок, применимых для диагностики игрового расстройства в непосредственной практике, отсутствие между исследователями и клиницистами общего консенсуса по симптоматологии, а также обоснованных фундаментальными исследованиями адекватных методов диагностики создают риск постановки лишнего базовой ясности диагноза, что, в конечном итоге, может принести больше вреда, чем пользы.

Разработка методов лечения игрового расстройства

Общепризнанных мер по лечению игрового расстройства в настоящее время не существует. Поскольку патогенез игрового расстройства еще не до конца выявлен, большинство современных методов основываются на опыте лечения психических расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ. Меры по лечению, как правило, включают психотерапию (индивидуальную, групповую, семейную, школьную), медикаментозное и комплексное лечение [29].

Наиболее часто для лечения игрового расстройства используется психотерапия (индивидуальная или групповая), а среди индивидуально-ориентированных методов преобладает когнитивно-поведенческая терапия (КПТ). Основной формой лечения является индивидуальная консультация. Типичная продолжительность лечения КПТ составляет несколько месяцев, и обычно требуется 8–28 процедур. Содержание лечения включает в себя: (1) выявление когнитивных искажений, связанных с игровым поведением; (2) поиск доказательств, которые могут подтвердить эти когнитивные искажения; (3) оценку основных выгод и негативной схемы; (4) выработку более адаптивных паттернов мышления; (5) профилактику рецидивов и планирование этапов лечения; (6) решение проблем самоконтроля. Эффективность использования КПТ для лечения людей с игровым расстройством показана в ряде работ [43].

Курс групповой терапии предполагает занятия в течение 1–2 часов в группе по 6–10 участников, от одного до двух сеансов в неделю в течение не менее полугода. Методика включает лекции, мероприятия и дискуссии. Цели лечения состоят в ослаблении симптомов зависимости пациентов от игр, стимулировании восстановления межличностных отношений, повышении уровня уверенности в себе и обучению управления отказом от игр [31]. Американская психологическая ассоциация считает, что групповая терапия имеет определенные преимущества перед индивидуальной терапией, так как все участники имеют похожие проблемы и в жизни стал-

киваются со схожими трудностями. Делясь опытом с другими, участники группы могут в дальнейшем лучше осознавать и свои собственные проблемы. Кроме того, групповая терапия способствует созданию относительно замкнутой и безопасной среды, где можно открыто обсуждать деликатные темы, касающиеся игрового расстройства. Поскольку каждый индивидуум может пользоваться своими особыми способами борьбы с симптомами игрового расстройства, групповая терапия даёт возможность научиться у других пациентов, развивая тем самым индивидуальную способность справляться с зависимостью [3].

Фармакологическое лечение

Сторонники фармакологического подхода полагают, что в основе патологического влечения к видеоиграм и в зависимости от психоактивных веществ лежат сходные нейробиологические механизмы [13]. Кроме того, у страдающих игровым расстройством пациентов часто наблюдаются и другие сопутствующие психические расстройства [16]. Эти послы обеспечивают базис для фармакотерапии. Основываясь на этих послылах, B.Dell'Osso и соавт. использовали эсциталопрам для лечения 19 взрослых с игровым расстройством. Хотя за первые 10 недель медикаментозного лечения симптомы игровой зависимости улучшились у всех пациентов, следующие 9 недель рандомизированных двойных слепых контролируемых исследований (половина принимала лекарства и половина получала плацебо) не выявили значимых различий оказываемого эффекта между группой пациентов, принимающих препарат, и контрольной группой [12].

В работе D.H.Nan и P.F.Renshaw для лечения 50 пациентов с тяжелой депрессией, сопровождающейся чрезмерным увлечением онлайн-играми, использовали бупропион. Результаты исследований показали, что в результате терапии тяга пациентов к играм значительно снизилась, сократилось время, проводимое в интернете, а также уменьшились симптомы депрессии [19]. В другой работе D.H.Nan и соавт. для лечения 62 детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), которые одновременно испытывали и повышенную тягу к игре, использовали стимулятор центральной нервной системы метилфенидат. В результате терапии симптомы игровой зависимости и время использования интернета значительно снизились, а симптомы СДВГ также уменьшились [18]. В исследовании R.Vipeta и соавт. принимало участие 38 пациентов с обсессивно-компульсивным расстройством, у части из которых наблюдалось также игровое расстройство. Проводилось лечение с помощью противотревожной терапии в течение 3 недель, а затем лечение антидепрессантами (СИОЗС или кломипрамином) в течение одного года. Результаты показали снижение интенсивности компульсивных симптомов, а также

симптомов игрового расстройства [7]. В работе J.M.Bostwick и J.A.Bucci была обнаружена эффективность применения антагониста опиоидных рецепторов налтрексона для терапии игрового расстройства [8]. Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что медикаментозная терапия способна уменьшить симптомы игровой зависимости и может значительно сократить время, проводимое пациентами в Интернете. Следует, однако, признать, что все эти исследования проводились на больных, страдающих дополнительно иными психическими расстройствами. Возможно, влечение к видеоиграм и симптомы игровой зависимости являлись всего лишь частным аспектом в структуре различных психических расстройств или компенсаторным механизмом личности, а не самостоятельной нозологической единицей. Необходимо также подчеркнуть важность дальнейших исследований для определения эффективности, адекватной дозы и курса лечения психотропными веществами при симптомах игрового расстройства.

Положительные аспекты использования видеоигр в медицине и педагогике

Включение компьютерного игрового расстройства в перечень психических заболеваний может повлечь за собой стигматизацию гейминга как такового, что приведёт к табуированию и сокращению исследований позитивного эффекта видеоигр. В ряде исследований было показано существенное положительное влияние видеоигр на испытуемых. Они обслуживали широкий спектр эмоциональных потребностей игроков, способствуя интеллектуальной стимуляции и позитивно влияя на некоторые аспекты физической реабилитации [17, 25, 44, 45]. Некоторые исследователи убеждены, что видеоигры могут быть использованы в диагностике и лечении психических заболеваний, в том числе среди детей и подростков [47]. Опыт использования видеоигр и технологий виртуальной реальности уже имеется в психиатрической практике. Например, видеоигры повышали комплаенс среди пациентов, улучшали взаимоотношения между врачом и пациентом, помогали формированию приверженности к психотерапии. Это находит подтверждения как в более ранних [9, 25], так и в более поздних исследованиях [35]. В 2018 году был выявлен положительный эффект гейминга при лечении депрессивного расстройства [28], а в 2020 – при лечении тревожных расстройств [30]. M.Rus-Calafell и S.Schneider в своем исследовании получили положительные результаты использования технологий виртуальной реальности в лечении ранних стадий развития психоза [39]. Недавно были получены данные об эффективном использовании виртуальной реальности для диагностики и лечения аддиктивных расстройств [40]. Положительный эффект использования видеоигр показан и в сфере образования [46]. В исследовании C.Olson было

обнаружено, что играющая в видеоигры молодежь легче выражает свои творческие способности, имеет повышенное социальное и интеллектуальное любопытство, по сравнению с молодыми людьми, не играющими в видеоигры [33].

Имеются данные об успешном использовании видеоигр для обучения чтению, истории и работе с абстрактными задачами [15, 42]. В ряде исследований видеоигры способствовали развитию стрессоустойчивости и позитивному развитию личности [4, 5, 14], улучшению навыков социального взаимодействия и решения нестандартных задач [2, 41]. И хотя ещё рано говорить об однозначной пользе применения компьютерных игр в медицине и педагогике, широкое и подробное изучение этого вопроса представляется, как минимум, перспективным и важным направлением.

Заключение

В настоящее время существует множество неопределенностей, связанных с диагностикой игровых расстройств [10]. Хотя в клинической практике есть примеры безусловно болезненного игрового поведения, размытость критериев, приведенных в классификациях DSM-5 и МКБ-11, может привести к диагностическим ошибкам. В результате обычные игроки могут быть приняты за людей, страдающих игровым расстройством, и, следовательно, существует вероятность назначения им неуместного лечения. Само наличие психиатрического или наркологического диагноза может стать поводом для дискриминации, что, несомненно, является проблемой всей психиатрической практики [1]. Отношение к собственно геймингу как к психическому расстройству способно привести к стигматизации всех дальнейших исследований благоприятного влияния видеоигр на психику человека и сворачиванию разработки перспективных методик их применения в медицине и педагогике. Следует констатировать, что количество проведенных фундаментальных исследований о влиянии видеоигр на психику человека далеко не достаточно для формулирования однозначных выводов. Позитивный или негативный эффект конкретного продукта цифровых технологий может быть связан не только с компьютерно-технологической или собственно игровой структурой, но также и с влиянием заложенных в игру целей и смыслов, часто воспринимаемых бессознательно. В клинической практике диагноз «игровое расстройство» должен выставляться крайне аккуратно, лишь после исследования всех психических, социальных, личностных аспектов жизни пациента, а также после исключения наличия иных психических патологий, и только в том случае, если установлено, что привязанность к компьютерным играм оказывает неоспоримо пагубный эффект на жизнедеятельность пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aarseth E., Bean A.M., Boonen H. et al. Scholars' open debate paper on the World Health Organization ICD-11 Gaming Disorder proposal // *J. Behav. Addict.* 2017. Vol. 6. P. 267–270.
2. Adachi P.J., Willoughby T. More than just fun and games: the longitudinal relationships between strategic video games, self-reported problem solving skills, and academic grades // *J. Youth Adolesc.* 2013. Vol. 42. P. 1041–1052.
3. American Psychological Association. Psychotherapy: understanding group therapy. American Psychological Association, 2015.
4. Bean A., Groth-Marnat G. Video gamers and personality: A five-factor model to understand game playing style // *Psychology of Popular Media Culture*. 2016. Vol. 5. P. 27–38.
5. Bean A. Video Gamers' Personas: A Five Factor Study Exploring Personality Elements of the Video Gamer, 2015.
6. Bean D.A., Nielsen R., van Rooij A. Video Game Addiction: The Push to Pathologize Video Games. Professional Psychology Research and Practice. 2017.
7. Bipeta R., Yerramilli S.S., Karredla A.R., Gopinath S. Diagnostic Stability of Internet Addiction in Obsessive-compulsive Disorder: Data from a Naturalistic One-year Treatment Study // *Innov. Clin. Neurosci.* 2015. Vol. 12. P. 14–23.
8. Bostwick J.M., Bucci J.A. Internet sex addiction treated with naltrexone // *Mayo Clin. Proc.* 2008. Vol. 83. P. 226–230.
9. Ceranoglu T. Video games in psychotherapy // *Rev. Gen. Psychol.* 2010. Vol. 14. P. 141–146.
10. Chakraborty K., Basu D., Vijaya Kumar K.G. Internet addiction: consensus, controversies, and the way ahead // *East Asian Arch. Psychiatry*. 2010. Vol. 20. P. 123–132.
11. Charlton J.P. A factor-analytic investigation of computer 'addiction' and engagement // *Br. J. Psychol.* 2002. Vol. 93. P. 329–344.
12. Dell'Osso B., Hadley S., Allen A., Baker B., Chaplin W.F., Hollander E. Escitalopram in the treatment of impulsive-compulsive internet usage disorder: an open-label trial followed by a double-blind discontinuation phase // *J. Clin. Psychiatry*. 2008. Vol. 69. P. 452–456.
13. Fauth-Bühler M., Mann K. Neurobiological correlates of internet gaming disorder: Similarities to pathological gambling // *Addict. Behav.* 2017. Vol. 64. P. 349–356.
14. Ferguson C.J., Rueda S.M. The Hitman study: Violent video game exposure effects on aggressive behavior, hostile feelings, and depression // *Eur. Psychol.* 2010. Vol. 15. P. 99–108.
15. Gee J. What Video Games Have to Teach Us about Learning and Literacy. Second Edition: Revised and Updated Edition. Palgrave Macmillan, 2007.
16. González-Bueso V., Santamaría J.J., Fernández D., Merino L., Montero E., Ribas J. Association between Internet Gaming Disorder or Pathological Video-Game Use and Comorbid Psychopathology: A Comprehensive Review // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2018. Vol. 15. P. 668.
17. Granic I., Lobel A., Engels R.C. The benefits of playing video games // *Am. Psychol.* 2014. Vol. 69. P. 66–78.
18. Han D.H., Lee Y.S., Na C. et al. The effect of methylphenidate on Internet video game play in children with attention-deficit/hyperactivity disorder // *Compr. Psychiatry*. 2009. Vol. 50. P. 251–256.
19. Han D.H., Renshaw P.F. Bupropion in the treatment of problematic online game play in patients with major depressive disorder // *J. Psychopharmacol.* 2012. Vol. 26. P. 689–696.
20. <http://news.bbc.co.uk/2/hi/technology/4397159.stm>
21. <https://edition.cnn.com/2015/01/19/world/taiwan-gamer-death/index.html>
22. <https://www.thejakartapost.com/life/2018/02/06/chinese-gamer-paralyzed-after-playing-for-20-hours--.html>
23. <https://www.who.int/features/qa/gaming-disorder/ru/>
24. Kardefelt-Winther D. Critical account of DSM-5 criteria for Internet gaming disorder // *Addict. Res. Theory*. 2014. Vol. 23. P. 350–359.
25. Kato P.M. Video games in health care: Closing the gap // *Rev. Gen. Psychol.* 2010. Vol. 14. P. 113–121.
26. King D.L., Haagsma M.C., Delfabbro P.H., Gradisar M., Griffiths M.D. Toward a consensus definition of pathological video-gaming: a systematic review of psychometric assessment tools // *Clin. Psychol. Rev.* 2013. Vol. P. 331–342.
27. Kowert R., Festl R., Quandt T. Unpopular, overweight, and socially inept: reconsidering the stereotype of online gamers // *Cyberpsychol. Behav. Soc. Netw.* 2014. Vol. 17. P. 141–146.
28. Kühn S., Berna F., Lütke T., Gallinat J., Moritz S. Fighting Depression: Action Video Game Play May Reduce Rumination and Increase Subjective and Objective Cognition in Depressed Patients // *Front Psychol.* 2018. Vol. 9. P. 129.
29. Kuss D.J., Lopez-Fernandez O. Internet addiction and problematic Internet use: A systematic review of clinical research // *World J. Psychiatry*. 2016. Vol. 6. P. 143–176.
30. Lin-Stephens S. Visual stimuli in narrative-based interventions for adult anxiety: a systematic review // *Anxiety Stress Coping*. 2020. Vol. 33. P. 281–298.
31. Liu Q.X., Fang X.Y., Yan N. et al. Multi-family group therapy for adolescent Internet addiction: exploring the underlying mechanisms // *Addict. Behav.* 2015. Vol. 42. P. 1–8.
32. Long J., Liu T., Liu Y., Hao W., Maurage P., Billieux J. Prevalence and Correlates of Problematic Online Gaming: a Systematic Review of the Evidence Published in Chinese. 2018. N 5. P. 359–371.
33. Olson Ch. Children's Motivations for Video Game Play in the Context of Normal Development // *Rev. Gen. Psychol.* 2010. Vol. 14. P. 84.
34. Petry N.M., Rehbein F., Ko C.H., O'Brien C.P. Internet Gaming Disorder in the DSM-5 // *Curr. Psychiatry Rep.* 2015. Vol. 17. P. 72.
35. Proffitt R., Glegg S., Levac D., Lange B. End-user involvement in rehabilitation virtual reality implementation research // *J. Enabling Technol.* 2019. Vol. 13. P. 92–100.
36. Przybylski A.K., Weinstein N., Murayama K. Internet Gaming Disorder: Investigating the Clinical Relevance of a New Phenomenon // *Am. J. Psychiatry*. 2017. Vol. 174. P. 230–236.
37. Przybylski A.K. Mischievous responding in Internet Gaming Disorder research // *Peer J.* 2016. Vol. P. 2401.
38. Rehbein F., Kliem S., Baier D., Mößle T., Petry N.M. Prevalence of Internet gaming disorder in German adolescents: diagnostic contribution of the nine DSM-5 criteria in a state-wide representative sample // *Addiction*. 2015. N 5. P. 842–851.
39. Rus-Calafell M., Schneider S. Are we there yet?! - a literature review of recent digital technology advances for the treatment of early psychosis // *Mhealth*. 2020. N 6. P. 3.
40. Segawa T., Baudry T., Bourla A. et al. Virtual Reality (VR) in Assessment and Treatment of Addictive Disorders: A Systematic Review // *Front Neurosci.* 2020. Vol. 13. P. 1409.
41. Shute V., Ventura M., Ke F. The Power of Play: The Effects of Portal 2 and Lumosity on Cognitive and Noncognitive Skills // *Computers & Education*. 2014. P. 1016.
42. Squire K. Replaying History: Learning World History through playing Civilization III, 2003.
43. Stevens M.W.R., King D.L., Dorstyn D., Delfabbro P.H. Cognitive-behavioral therapy for Internet gaming disorder: A systematic review and meta-analysis // *Clin. Psychol. Psychother.* 2019. N 2. P. 191–203.
44. Turkle S. Constructions and reconstructions of self in virtual reality: Playing in the MUDs // *Mind, Culture, Activity*. 1994. P. 667.
45. Vasterling J., Jenkins R.A., Tope D.M., Burish T.G. Cognitive distraction and relaxation training for the control of side effects due to cancer chemotherapy // *J. Behav. Med.* 1993. Vol. 16. P. 65–80.
46. Wexler B.E., Iseli M., Leon S. et al. Cognitive Priming and Cognitive Training: Immediate and Far Transfer to Academic Skills in Children // *Sci Rep.* 2016. N 6. P. 328–359.
47. Zayeni D., Raynaud J.P., Revet A. Therapeutic and Preventive Use of Video Games in Child and Adolescent Psychiatry: A Systematic Review // *Front Psychiatry*. 2020. Vol. 11. P. 36.

КОМПЬЮТЕРНОЕ ИГРОВОЕ РАССТРОЙСТВО: ВОПРОСОВ БОЛЬШЕ, ЧЕМ ОТВЕТОВ?

Н.Е. Лукьянов

Видеогейминг (игра в компьютерные игры) стал в настоящее время не только обычным, но, пожалуй, даже самым популярным развлечением во всём мире. Создается впечатление, что большинство играющих не испытывает особых проблем с психическим и физическим здоровьем. Однако, в клинической практике довольно часто встречаются случаи болезненной привязанности к геймингу, ведущей к серьёзным поведенческим отклонениям и нарушающим социальное функционирование индивида. В связи с этим складывается тенденция рассматривать чрезмерное пристрастие к видеоиграм в качестве нового вида аддиктивных расстройств. Однако, целый ряд исследователей считает, что для классификации игровых нарушений пока не хватает научной основы. Например, далеко не всегда ясно, связаны ли такие нарушения непосредственно с играми или являются следствием других психических заболеваний и личностных расстройств. Сформулированные в классификациях DSM-5 и МКБ-11 диагностические критерии не

вовне конкретны, что снижает точность оценки клинициста и может привести к ложноположительному диагнозу. Общепризнанных мер по лечению игрового расстройства в настоящее время не существует. Большинство используемых методов опираются на опыт лечения психических расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ. Корректность этой концепции также широко дискутируется мировой научной общественностью. Диагноз «игровое расстройство» должен выставляться крайне аккуратно на основе персонализированного подхода, включающего исследование всех психических, социальных и личностных аспектов жизни пациента после исключения у него иных психических патологий и только при установлении несомненно пагубного воздействия привязанности к компьютерным играм на социальное функционирование пациента.

Ключевые слова: игровое расстройство; МКБ-11, видеоигры, игровая зависимость, поведенческая зависимость.

COMPUTER GAMING DISORDER: MORE QUESTIONS THAN ANSWERS?

N.E. Lukianov

Video gaming (computer games) has lately become not only among regular, but also the most popular entertainment around the globe. The impression is that most gamers do not experience any significant problems with their psychiatric or physical status. However the clinical practice is full of examples where there is clear pathological addiction to gaming leading to deep behavior deviations. Those bring about serious social problems in the functioning of the individual. There is a tendency in professional circles to consider the excessive addiction to videogames as a new type of addiction lesions. On the contrary, a large number of researchers believe that classification of videogames among psychiatric pathology is still missing a solid scientific ground. For example, healthcare professionals are yet far from being clear whether such deviations are linked to the games directly, or they represent consequences of some psychiatric personality disorders. The diagnostic criteria formulated in DSM-5 and ICD-11 are not comprehensive enough. This compromises the adequacy of the clinician's

evaluation of the real situation and may lead to a false-positive diagnosis and treatment. No generally accepted measures to treat the gaming disorder exist. Most of the methods used by clinicians rely on their experience accumulated via treating psychiatric linked to the abuse of psychoactive substances. The correctness of such a concept is now under hot discussion by the international professional community. The diagnosis called "Gaming disorder" should be used by clinicians with extreme accuracy, based on the personalized approach. Such an approach will allow the consulting doctor to thoroughly consider the psychiatric, social and personality aspects of the patient's life. And task number one in a situation like this is to rule out all sorts of other psychiatric pathologies. On the other hand, the psychiatrist must find undoubtedly evidence of the harmful addiction coming from computer games.

Key words: Gaming disorder; ICD-11, video games, video game addiction; Behavioral addiction.

Лукьянов Николай Евгеньевич – клинический ординатор кафедры психиатрии, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: lukianovnickhol@mail.ru

ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ПАРКИНСОНИЗМ

Е.Э. Вайман¹, Н.А. Шнайдер^{1,2}, Н.Г. Незнанов¹, Р.Ф. Насырова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России

²ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

Экстрапирамидные расстройства формируют так называемый экстрапирамидный синдром (ЭПС), который характеризуется возникновением двигательных нарушений в результате повреждения базальных ганглиев и подкорково-таламических связей. Развитие таких расстройств зачастую может быть опосредовано приемом лекарственных средств (ЛС) [8]. Лекарственный ЭПС подразделяется на первичный (острая дистония, паркинсонизм, острая акатизия, ранний тремор, злокачественный нейролептический синдром) и вторичный (тардивная дискинезия, поздняя акатизия, поздний тремор, поздняя миоклония, поздние тики) [3].

Лекарственно-индуцированный паркинсонизм (ЛИП) характеризуется появлением синдрома паркинсонизма у пациентов, принимающих ЛС, влияющие на выработку дофамина, без случаев паркинсонизма иной этиологии в анамнезе. Таким образом ЛИП относится к группе вторичного паркинсонизма [69]. ЛИП занимает второе место по распространенности среди форм паркинсонизма, уступая идиопатической болезни Паркинсона (БП) [30, 44].

Цель – анализ результатов исследований, отражающих эпидемиологию, клиническую картину и диагностику лекарственно-индуцированного паркинсонизма.

Материалы и методы

Нами проведен поиск полнотекстовых публикаций на русском и английском языках в базах данных E-Library, PubMed, Springer, Clinicalkeys, GoogleScholar, используя ключевые слова и комбинированные поиски слов (лекарственно-индуцированный паркинсонизм – ЛИП, антипсихотик-индуцированный паркинсонизм, распространенность ЛИП, диагностика ЛИП, клиническая картина ЛИП), за последнее десятилетие. Кроме того, в обзор включались более ранние публикации, имеющие исторический интерес. Несмотря на наш всесторонний поиск по этим часто используемым базам данных и поисковым терминам, нельзя исключать, что некоторые публикации могли быть пропущены.

Дефиниция и факторы риска лекарственно-индуцированного паркинсонизма

Лекарственно-индуцированный паркинсонизм или псевдопаркинсонизм, как частое осложнение антипсихотической (АП) терапии, был признан в 1950-х годах, спустя два года после начала использования хлорпромазина в клинической практике [10, 28, 58, 67]. Изначально считалось, что ЛИП возникает на фоне терапии АП первой генерации [11, 29], но позже были задокументированы случаи ЛИП на фоне приема АП второй генерации, блокаторов кальциевых каналов (БКК), прокинетиков, антиаритмических препаратов, антидепрессантов и других ЛС [44, 45].

ЛИП считается обратимым после отмены ЛС [13], вызвавшего эту нежелательную реакцию (НР), в течение 6 месяцев. Однако, в 25% случаев у пациентов развивается прогрессирующий стойкий ЛИП [44], что требует проведения дифференциальной диагностики с БП [17].

Начало развития симптомов при ЛИП характеризуется подострым течением. Скорость прогрессирования клинической симптоматики зависит от ЛС, его дозы и способа введения. Дебют ЛИП от начала приема ЛС, его вызвавшего, варьируется в широком диапазоне – от нескольких дней до нескольких месяцев [26]. В 10-летнем исследовании M.E.Llau и соавт. развитие клинической симптоматики ЛИП наблюдалось через 0–6 месяцев после начала терапии антидофаминергическими ЛС [43]. В других исследованиях показано, что ЛИП дебютирует во временном промежутке 1 неделя–2 месяца от начала приема ЛС [11, 25, 26].

Для постановки диагноза ЛИП необходимо: наличие синдрома паркинсонизма; отсутствие в анамнезе синдрома паркинсонизма до применения ЛС, вызывающего НР; появление симптомов паркинсонизма во время использования ЛС, вызывающего НР [64].

К наиболее изученным факторам риска развития ЛИП относятся: пожилой возраст; женский пол (женщины болеют в 2 раза чаще мужчин) [4, 37,

56]; длительность приема ЛС, вызвавшего ЛИП; тип ЛС; высокие дозы ЛС; политерапия [50]; наличие в анамнезе деменции у пациентов пожилого возраста [18]; ЭПС в анамнезе [66]; генетическая предрасположенность; наличие СПИДа в анамнезе (в 100% случаев) [45, 57]; инсульт (ишемический, геморрагический) в анамнезе [69]; черепно-мозговая травма (ЧМТ) в анамнезе [4].

Известно, что пациенты молодого возраста на политерапии менее подвержены риску развития ЛИП, чем пожилые, что обусловлено естественным возрастным снижением уровня дофамина и численности клеток черной субстанции [11]. В большинстве случаев ЛИП дебютирует у пациентов старше 40 лет [4].

Курение, напротив, обладает протективным эффектом. Курящие пациенты с шизофренией в меньшей мере подвержены риску развития когнитивных нарушений и ЛИП [9, 60].

Частота встречаемости лекарственно-индуцированного паркинсонизма

Нами не найдены крупномасштабные/мультицентровые исследования, изучающие эпидемиологию ЛИП. Одно из первых эпидемиологических исследований ЛИП, проведенное F.J.Jr.Ayd и соавт., показало, что частота встречаемости острого ЛИП среди пациентов, получающих АП, составила 39%. Причем через 10–30 дней после приема АП эта НР возникала у 40% пациентов, а через 72 дня – у 90% [11, 30]. Недавнее исследование, проведенное в округе Олмстед (США), свидетельствует о том, что распространенность ЛИП составляет 3,3 на 100 000 человек, выше на фоне приема АП среди женщин и увеличивается в зависимости от возраста пациентов [30, 61].

Мета-анализ, выполненный D.Martino и соавт., показал, что на фоне приема АП 1 генерации ЛИП развивается примерно у 21,8% пациентов (галоперидол – 22,6% случаев, хлорпромазина – 21,1%), а на

фоне приема АП 2 генерации – у 15,85% пациентов (азенапин – 2,4%, левосульпид – 29,3%) [47].

Частота встречаемости ЛИП варьирует в зависимости от возраста пациентов. В популяционном исследовании G.K.Wenning и соавт. у пациентов в возрасте 50–59 лет ЛИП развивалась в 18,5% случаев, а в возрасте 80–89 лет чаще – в 51,3% случаев [73].

Распространенность ЛИП в различных странах представлена ниже (табл. 1, рис. 1). В целом, частота

Таблица 1

Частота встречаемости лекарственно-индуцированного паркинсонизма в мире

Континент	Страна	Год	Частота встречаемости (%)	Выборка (человек)	Авторы
Европа	Англия	2017	1,9	43281	[63]
	Испания	2013	14,3	28	[53]
		2012	5,44	712	[62]
	Швейцария	2018	43,4	1235	[24]
		2008	17–29	200	[52]
	Италия	2012	33	448	[68]
	Шотландия	2013	1	363	[20]
	Эстония	2004	23,2	99	[35]
Юго-Восточная Азия	Корея	2019	35,58	1402	[38]
Северная Америка	США	2017	11,9	906	[61]
		2015	15,2	342	[19]
		1999	20	364	[13]
		1992	26	101	[31]
Южная Америка	Бразилия	2006	2,7	100	[12]
Южная Азия	Индия	2018	2,02 – 39,47	847	[22]
Африка	Эфиопия	2020	28,7	174	[51]
		2020	14,4	223	[40]
	Куракао	2017	36	204	[49]
		1996	36,1	194	[70]
	Нигерия	2010	4,03	124	[55]

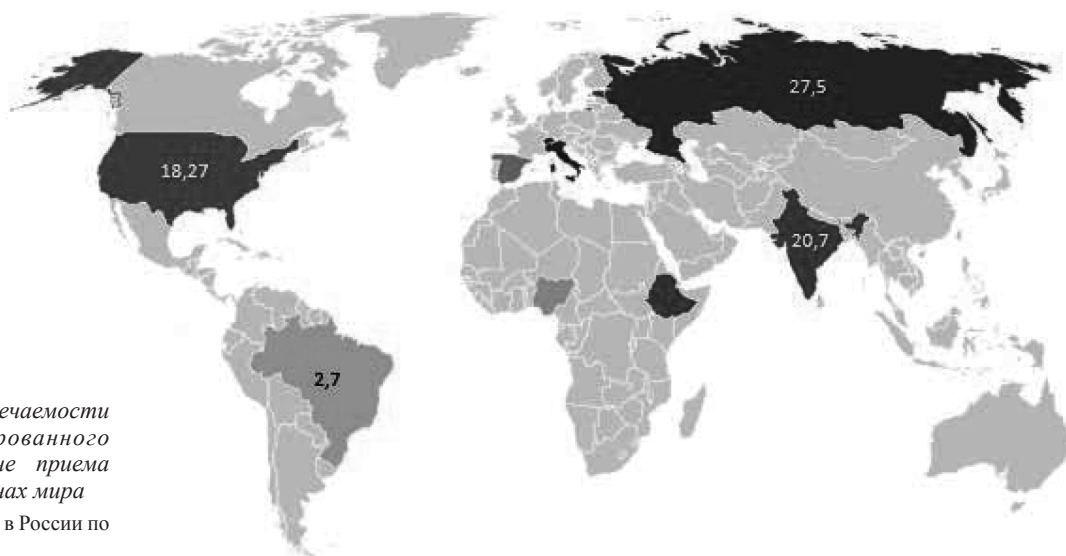


Рис. 1. Частота встречаемости лекарственно-индуцированного паркинсонизма на фоне приема антипсихотиков в странах мира

Примечания: * – показатели в России по данным О.С.Левина [4].

встречаемости ЛИП, индуцированного приемом АП, варьируются от 0,3 до 66%. На эти показатели влияет настороженность практикующих врачей и их приверженность к регистрации рассматриваемой НР в реальной клинической практике, что в итоге приводит к занижению эпидемиологических данных [26, 32, 54, 72].

Патогенез лекарственно-индуцированного паркинсонизма

Рецепторы дофамина в головном мозге состоят из рецепторов семейства D1, включающих дофаминовые рецепторы D1 и D5 типа, и семейства D2, включающего дофаминовые рецепторы D2, D3, D4 типов. Дофаминергическая система состоит из мезолимбического, мезокортикального, тубулофундибулярного и нигростриального путей [64].

Патогенез ЛИП обусловлен снижением стимуляции дофаминовых D2 рецепторов в стриатуме именно в нигростриальном пути. Это может быть обусловлено с блокадой дофаминовых D2 рецепторов АП или родственными ЛС, либо снижением высвобождения дофамина из пресинаптической щели, блокадой синтеза дофамина, блокадой обратного захвата дофамина [45]. Блокада дофаминовых рецепторов D2 типа в стриатуме приводит растормаживанию ГАМК- и энцефалин-содержащих нейронов в начале непрямого пути с последующим растормаживанием субталамического ядра. Это приводит к усилению ГАМК-ергического ингибирования таламокортикальной проекции за счет облегчения ингибирующей проекции из бледного шара/ретикулярной части черной субстанции. Этот путь напоминает модель нарушения моторной петли базальных ганглиев при БП [64].

Клиника лекарственно-индуцированного паркинсонизма

Клинические проявления ЛИП переменны. Серьезность неврологического дефицита и наличия других клинических проявлений зависят от различных переменных, включая возраст пациента, ЛС, продолжительность его воздействия и его дозировка [46].

В целом, ЛИП характеризуется возникновением у пациента на фоне приема ЛС, чаще АП, акинезии или брадикинезии с замедлением шага, симптома «зубчатого колеса», гипомимии, хриплого и монотонного голоса, нарушения глотания, гиперсаливации, тремора покоя, ригидности, постуральной неустойчивости, констипации. Индуцированная приемом АП ригидность часто описывается пациентами как «скованность», или как «дискомфортное напряжение в мышцах», или «боль в мышцах». Классический тремор покоя (по типу «скатывания пилуль») встречается редко. При ЛИП тремор часто проявляется в виде двустороннего, довольно грубого, постурально-кинетического с довольно

высокой частотой (4–6 Гц), вовлекающего конечности, нижнюю челюсть, губы, язык, в то время как при БП в дебюте заболевания он односторонний (гемитремор) и асинхронный [16, 33]. Также особенностью АП-индуцированного ЛИП является наличие периорального тремора (так называемого «синдрома кролика») [66], который является своеобразной «локальной» формой ЛИП [4].

Несмотря на то, что клиническая картина ЛИП проявляется в наличии акинетико-ригидного синдрома, не у всех пациентов может выявляться типичная триада: ригидность, брадикинезия, тремор. У пациентов могут быть ранние признаки ЛИП (ригидность и брадикинезия) при отсутствии тремора [45]. Постуральная неустойчивость при ЛИП наблюдается достаточно редко, но характерная флексорная поза встречается регулярно и часто бывает первым симптомом, вызывающим внимание врача [4].

Клиническая картина ЛИП может имитировать БП. В таком случае возможно ретроспективное уточнение диагноза ЛИП – после отмены ЛС, вызвавшего осложнение [66].

При осмотре пациента с ЛИП выявляется скованность не только скелетных, но и мимических мышц, что проявляется в виде маскообразного лица, пациенту трудно наморщить лоб, говорить, улыбаться. Больной не способен удерживать язык вытянутым вне рта. Также наблюдаются жевательные, чмокающие движения оромандибулярной области, обильное слюноотечение [34].

При проведении гласселлярного рефлекса (постукивание неврологическим молоточком зоны над переносицей) пациент будет моргать при каждом постукивании. Для оценки выраженности гласселлярного рефлекса можно использовать шкалу Хоффмана: 1–5 последовательных морганий – норма; 6–10 – усиление легкой степени тяжести; 10–20 – усиление рефлекса средней степени тяжести; более 21 моргания – усиление рефлекса тяжелой степени [34].

Нередко ЛИП сочетается с лекарственными дискинезиями (дистонией, акатизией) и эндокринными нарушениями (гиперпролактинемией) [6, 36].

Диагностика лекарственно-индуцированного паркинсонизма

Диагноз ЛИП, индуцированного приемом АП, устанавливают в соответствии с американской классификацией DSM-IV (1994) [2]:

(А) Наличие одного или нескольких симптомов, появляющихся на фоне терапии АП:

- тремор (языка, головы, конечностей);
- мышечная ригидность с пластическим повышением мышечного тонуса и наличием симптома «зубчатого колеса»;
- акинезия.

(В) Симптомы пункта А появляются в течение первых нескольких недель от начала АП терапии или

повышения дозы ранее принимаемых АП и уменьшаются после назначения антипаркинсонических корректоров.

(С) Симптомы пункта А не должны быть обусловлены психическим заболеванием (негативные симптомы шизофрении, кататония, двигательная заторможенность при большом депрессивном эпизоде и пр.).

(D) Симптомы пункта А не должны быть обусловлены приёмом другого препарата, а также неврологическим или соматическим заболеванием (БП, болезнь Вильсона и др.) [5].

Основным в диагностике ЛИП является проведение углубленного неврологического осмотра. Поскольку клинические симптомы ЛИП на фоне приема АП появляются асимметрично либо могут вовлекать только одну какую-либо группу мышц, врачу следует обследовать каждую часть тела. Симптоматика может усиливаться в покое, но не стоит забывать, что клиническая картина также может усугубиться тревогой и настороженностью пациента. Таким образом, чтобы учесть все изменения в состоянии больного, необходимо проводить неврологический осмотр повторно [34]. «Золотым стандартом» диагностики ЛИП является отмена ЛС, вызвавшего это осложнение. Вне зависимости, есть ли у пациента ЛИП или БП, клиническая картина будет регрессировать по мере исчезновения антипсихотического эффекта, и далее при наличии БП состояние больного начнет ухудшаться в зависимости от прогрессирования БП [26, 42]. Установление временной связи паркинсонизма с приемом ЛС затрудняется высокой вариабельностью латентного периода развития ЛИП после начала приема ЛС или после повышения его дозы. Ретроспективный анализ показывает, что после начала приема АП симптомы ЛИП появляются в первые 6 месяцев, а при приеме БКК – в период от 9 до 12 месяцев. Регресс симптомов ЛИП после прекращения приема или снижения дозы вызвавшего их ЛС чаще всего происходит в течение 1–2 месяцев, но возможны случаи и более длительного восстановительного периода [4, 27].

Для диагностики АП-индуцированного ЛИП используются шкала Simpson-Angus (SAS) [26, 65], рейтинговая шкала оценки паркинсонизма Mindham, шкала оценки экстрапирамидных симптомов (ESRS), шкала оценки НР на фоне приема ЛС (UKU), шкала дополнительных экстрапирамидных симптомов, индуцированных ЛС (DIEPSS), шкала Ливерпульского университета для оценки антипсихотических НР (LUNSERS), шкала Мэрилендского исследовательского психиатрического центра (MPRC), шкала для оценки лекарственно-индуцированных двигательных расстройств (SADIMoD), рейтинговая шкала оценки экстрапирамидных симптомов святого Ханса (SHRS) и Йельская шкала экстрапирамидных симптомов (YESS) [39].

Лабораторная диагностика ЛИП включает следующие методы:

- Исследование уровня гомованиловой кислоты (ГМК) в ликворе. Этот биомаркер используется для дифференциальной диагностики ЛИП и БП. При БП уровень ГМК немного ниже нормы (у взрослых норма 1,4–8,8 мг/сут), в то время как при ЛИП в начале лечения АП уровень ГМК кратковременно повышается, что скорее всего обусловлено компенсаторной повышенной активацией нигростриальных дофаминовых нейронов в ответ на блокаду дофаминовых рецепторов. На фоне длительной терапии АП у пациентов развивается толерантность к препарату и уровень ГМК снижается до нормы. Также важно, что неспособность развить толерантность к АП у пациента после его длительного применения приводит к риску развития ЛИП и tardive dyskinesia [14, 15, 21, 59].

- Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) АП в крови [7].

- Фармакогенетическое исследование носительства однонуклеотидных вариантов (ОНВ) генов, ответственных за фармакодинамику и фармакокинетику АП, а также генов мишеней действия АП.

Дифференциальная диагностика лекарственно-индуцированного паркинсонизма

Дифференциальную диагностику ЛИП необходимо проводить с БП, эссенциальным тремором, сосудистым паркинсонизмом [66], tardive dyskinesia [1, 71], деменцией с тельцами Леви [4]. Для этого учитывают особенности развития, течения и клинической симптоматики, например: ЛИП и БП (табл. 2); ЛИП и tardive dyskinesia (табл. 3).

В качестве инструментальных методов дифференциальной диагностики ЛИП и БП предложены следующие:

- Однофотонная компьютерная эмиссионная томография (ОФКЭТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) головного мозга. При ЛИП регистрируется симметричное поглощение радиоактивного индикатора в стриатуме с двух сторон (норма). При БП наблюдается асимметричное поглощение индикатора вследствие снижения плотности дофаминовых рецепторов в стриатуме [23, 64].

- Сцинтиграфия миокарда. У пациентов с ЛИП показатели в норме ввиду сохранения функции симпатической вегетативной нервной системы. При БП регистрируются отклонения от нормативных показателей [41, 45].

Заключение

Несмотря на высокую частоту ЛИП у больных шизофренией как наиболее частого неврологического осложнения антипсихотической терапии, остаются нерешенными вопросы: кто и каким образом должен проводить скрининг больных шизофренией на АП-индуцированный ЛИП (психиатр и/или невролог,

клинический фармаколог), а также дифференциальную диагностику и терапию этой НР? Современное развитие медицинской науки диктует необходимость разработки междисциплинарного подхода к профилактике, диагностике и коррекции ЛИП у больных с шизофренией с участием смежных специалистов

(неврологов, психиатров, клинических фармакологов), включая более широкое внедрение в реальную клиническую практику ТЛМ антипсихотиков в сыворотке крови и фармакогенетического тестирования с целью снижения риска развития и тяжести ЛИП у рассматриваемой категории пациентов.

Таблица 2

Дифференциальная диагностика лекарственно-индуцированного паркинсонизма и болезни Паркинсона [4, 45, 48]

Признак	ЛИП	БП
Возраст дебюта заболевания	Чаще в пожилом возрасте	В среднем в 60 лет
Пол	Чаще у женщин	Чаще у мужчин
Течение	Острое/подострое с регрессом после отмены препарата	Хроническое медленное прогрессирующее
Симметричность клинических проявлений	Чаще симметричны	Асимметричны
Вовлечение верхних и нижних конечностей	Больше поражены верхние конечности. Более выражена амимия, чем нарушение походки.	И верхние и нижние конечности
Тремор	Резко выраженный постуральный тремор, частота 5–8 Гц (примерно в 50% случаев), возможен «синдром кролика»	Тремор покоя по типу «скатывания пилюль», частота 3–6 Гц (80%)
Гипокинезия	Умеренной выраженности	Нарастающая вплоть до выраженной
Сопутствующие дискинезии	Часто (орофациальные дискинезии, акатизия)	У нелеченых больных – редко
Нарушения обоняния, поведения во сне с быстрыми движениями глаз	Отсутствуют	Встречаются часто
Депрессия	Часто	Часто
Деменция	Может быть предвестником паркинсонизма, редко обусловлена приемом препарата	Редко развивается в начале заболевания, чаще с длительным периодом дебюта
Клинический ответ на терапию л-дофа и агонистами дофамина	Слабый	Сильный
Клинический ответ на отмену препарата, вызвавшего осложнение	Сильный	Слабый
Уровень гомованиловой кислоты в ликворе	Высокий	Низкий, нормальный
ПЭТ/ОФКЭТ	Пресинаптическое nigrostriarное нейроны интактны	Снижение связывания радиофармпрепарата с nigrostriarными окончаниями

Таблица 3

Дифференциальная диагностика лекарственно-индуцированного паркинсонизма и tardive дискинезии [71]

Признак	ЛИП	ТД
Дебют	Острое начало (часы-дни-недели), после начала приема АП или после увеличения дозы препарата	Постепенное развитие (месяцы-годы) после приема АП
Двигательные симптомы	Ритмичный тремор, ригидность, шаркающая походка, может присутствовать акатизия	Аритмичные хореоатетонидные движения лица, туловища, конечностей
Эффект при увеличении дозы АП	Ухудшение	Улучшение
Эффект при снижении дозы АП	Улучшение	Ухудшение
Эффект от применения антихолинэргических корректоров	Улучшается	Может ухудшиться
Терапия осложнения	Антихолинэргические препараты (например, бензтропин), амантадин	Ингибиторы VMAT2 (тетрабенезин, валбенезин, дейтратенезин), гинкго билоба, клоназепам, амантадин

ЛИТЕРАТУРА

1. Вайман Е.Э., Шнайдер Н.А., Незнанов Н.Г., Насырова Р.Ф. Антипсихотик-индуцированная дискинезия как серьезная нежелательная побочная реакция психофармакотерапии // Неврология, психиатрия, психосоматика. 2019. Т. 11, №4. С. 4–13.
2. Ветохина Т.Н., Федорова Н.В., Воронина Е.Ф. Особенности клинических проявлений и течения нейролептического паркинсонизма и подходы к его коррекции // Психиатрия и психофармакотерапия. 2006. Т. 8, № 1.
3. Катунина Е.А., Титова Н.В., Шипилова Н.Н., Казаков А.Ю., Макарова А.А. Современный взгляд на проблему лекарственных дискинезий и подходы к терапии // Нервные болезни. 2017. № 2. С.10–20.
4. Левин О.С., Шиндряева Н.Н., Аникина М.А. Лекарственный паркинсонизм // Журнал неврологии и психиатрии. 2012. № 8. С. 69–74.
5. Малин Д.И., Козырев В.В., Равилов Р.С. Экстрапирамидные побочные эффекты нейролептиков: классификация и современные способы коррекции // Психиатрия и психофармакотерапия. 2001. Т. 3, № 6. С. 198–202.
6. Плотнокова Е.В. Лекарственно-индуцированные двигательные расстройства при шизофрении // Таврический медико-биологический вестник. 2009. Т. 12, № 1. С. 192–199.
7. Потанин С.С. Использование терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) при лечении обострений шизофрении в рутинной клинической практике // Трансляционная медицина – инновационный путь развития современной психиатрии. 2014. С. 164–165.
8. Федорова Н.В., Ветохина Т.Н. Диагностика и лечение нейролептических экстрапирамидных синдромов: Учебно-методическое пособие. Российская медицинская академия последипломного образования. М.: ПМАПО, 2006. 12 с.
9. Allam M.F., Campbell M.J., Hofman A. et al. Smoking and Parkinson's disease: systematic review of prospective studies // Mov. Dis. 2004. Vol. 19, N 6. P. 614–621.
10. Anton-Stephens D. Preliminary observations on the psychiatric uses of chlorpromazine (Largactil) // J. Ment. Sci. 1954. Vol. 100, N 419. P. 543–557.
11. Ayd F.J.Jr. A survey of drug-induced extrapyramidal reactions // JAMA. 1961. Vol. 175. P. 1054–1060.
12. Barbosa M.T., Caramelli P., Maia D.P. et al. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: A community-based survey in Brazil (the Bambui study) // Mov. Dis. 2006. Vol. 21, N 6. P. 800–808.
13. Bower J.H., Maraganore D.M., McDonnell S.K., Rocca W.A. Incidence and distribution of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota, 1976–1990 // Neurology. 1999. Vol. 52, N 6. P. 1214–1220.
14. Bowers M.B.Jr. Family history and CSF homovanillic acid pattern during neuroleptic treatment // Am. J. Psychiatry. 1984. Vol. 141, N 2. P. 296–298.
15. Bowers M.B.Jr., Heninger G.R. Cerebrospinal fluid homovanillic acid patterns during neuroleptic treatment // Psychiatr. Res. 1981. Vol. 4, N 3. P. 285–290.
16. Bötzel K., Tronnier V., Gasser T. Differenzialdiagnose und Therapie des Tremors // DtschArztebl. 2014. Vol. 111, N 13. P. 225–236.
17. Brigo F., Erro R., Marangi A., Bhatia K., Tinazzi M. Differentiating drug-induced parkinsonism from Parkinson's disease: an update on non-motor symptoms and investigations // Parkinsonism RelatDisord. 2014. Vol. 20, N 8. P. 808–814.
18. Caligiuri M.R., Jeste D.V., Lacro J.P. Antipsychotic-induced movement disorders in the elderly: epidemiology and treatment recommendations // DrugsAging. 2000. Vol. 17, N 5. P. 363–384.
19. Carbon M., Kapoor S., Sheridan E., Al-Jadiri A., Azzo S., Sarkaria T., Kane J.M., Saito E., Correll C.U. Neuromotor Adverse Effects in 342 Youth During 12 Weeks of Naturalistic Treatment With 5 Second-Generation Antipsychotics // J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry. 2015. Vol. 54, N 9. P. 718–727.
20. Caslake R., Taylor K., Scott N., Gordon J., Harris C., Wilde K., Murray A., Counsell C. Age-, gender-, and socioeconomic status-specific incidence of Parkinson's disease and parkinsonism in northeast Scotland: the PINE study // Parkinsonism RelatDisord. 2013. Vol. 19, N 5. P. 515–521.
21. Chia L.G., Cheng F.C., Kuo J.S. Monoamines and their metabolites in plasma and lumbar cerebrospinal fluid of Chinese patients with Parkinson's disease // J. Neurol. Sci. 1993. Vol. 116, N 2. P. 125–134.
22. Desai N., Patel P.B., Shah S., Patel T.K., Shah S.N., Vatsala E. Prevalence and pattern of antipsychotic induced movement disorders in a tertiary care teaching hospital in India – a cross-sectional study // Int. J. Psychiatry Clin. Pract. 2018. Vol. 22, N 2. P. 101–108.
23. Diaz-Corrales F.J., Sanz-Viedma S., Garcia-Solis D., Escobar-Delgado T., Mir P. Clinical features and 123I-FP-CIT SPECT imaging in drug-induced parkinsonism and Parkinson's disease // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2010. Vol. 37. P. 556–564.
24. Fleury V., Brindel P., Nicastro N., Burkhard P.R. Descriptive epidemiology of parkinsonism in the Canton of Geneva, Switzerland // Parkinsonism RelatDisord. 2018. Vol. 54. P. 30–39.
25. Freyhan F.A. Comments on the biological and psychopathological basis of individual variation in chlorpromazine therapy // Encephale. 1957. Vol. 45. P. 913e9.
26. Friedman J.H. Viewpoint: challenges in our understanding of neuroleptic induced parkinsonism // Parkinsonism RelatDisord. 2014. Vol. 20, N 12. 1325–1328.
27. Gershanik O.S. Drug-induced parkinsonism in the aged. Recognition and prevention // Drugs Aging. 1994. Vol. 5. P. 127–132.
28. Goldman D. Treatment of psychotic states with chlorpromazine // J. Am. Med. Assoc. 1955. Vol. 157, N 15. P. 1274–1278.
29. Hall R.A., Jackson R.B., Swain J.M. Neurotoxic reactions resulting from chlorpromazine administration // J. Am. Med. Assoc. 1956. Vol. 161, N 3. P. 214–218.
30. Han S., Kim S., Kim H., Shin H.W., Na K.S., Suh H.S. Prevalence and incidence of Parkinson's disease and drug-induced parkinsonism in Korea // BMC Public Health. 2019. Vol. 19, N 1. P. 1328.
31. Hansen T.E., Brown W.L., Weigel R.M., Casey D.E. Under recognition of tardive dyskinesia and drug-induced parkinsonism by psychiatric residents // Gen. Hosp. Psychiatry. 1992. Vol. 14, N 5. P. 340–344.
32. Hill A.L., Sun B., McDonnell D.P. Incidences of extrapyramidal symptoms in patients with schizophrenia after treatment with long-acting injection (Depot) or oral formulations of olanzapine // Clin. Schizophr. Relat Psychoses. 2014. Vol. 7. P. 216–222.
33. Hirjak D., Kubera K.M., Bienentreu S., Thomann P.A., Wolf R.C. Antipsychotic-induced motor symptoms in schizophrenic psychoses-Part 1: Dystonia, akathisia and parkinsonism // Nervenarzt. 2019. Vol. 90, N 1. P. 1–11.
34. Hoffman B.F. The diagnosis and treatment of neuroleptic-induced Parkinsonism // Hosp. Community Psychiatry. 1981. Vol. 32, N 2. P. 110–114.
35. Janno S., Holi M., Tuisku K., Wahlbeck K. Prevalence of neuroleptic-induced movement disorders in chronic schizophrenia inpatients // Am. J. Psychiatry. 2004. Vol. 161, N 1. P. 160–163.
36. Jimenez F.J., Orti-Pareja M., Ayuso-Peralta L. Drug induced parkinsonism in a movement disorders unit: a four years survey // Parkinsonism Rel. Dis. 1996. Vol. 2. P. 145–149.
37. Kennedy P.F., Hershon H.I., McGuire R.J. Extrapyramidal disorders after prolonged phenothiazine therapy // Br. J. Psychiatry. 1971. Vol. 118, N 546. P. 509–518.
38. Kim S., Suh H.S. Current Status of Parkinsonism-Related Adverse Events and Associated Drugs in Korea // J. Patient Saf. 2019. Vol. 15, N 4. P. 56–59.
39. Knol W., Keijsers C.J., Jansen P.A., van Marum R.J. Systematic evaluation of ratingscales for drug-induced parkinsonism and recommendations for future research // J Clin Psychopharmacol. 2010. Vol. 30, N 1. P. 57–63.
40. Kumsa A., Agenagnew L., Alemu B., Girma S. Psychotropic medications induced parkinsonism and akathisia in people attending follow-up treatment at Jimma Medical Center, Psychiatry Clinic // PLoS One. 2020. Vol. 15, N 7. P. 365–366.
41. Lee P.H., Kim J.S., Shin D.H. et al. Cardiac 123I-MIBG scintigraphy in patients with drug induced parkinsonism // J. Neurol. Neurosurg Psychiatry. 2006. Vol. 77, N 3. P. 372–374.
42. Lim T.T., Ahmed A., Itin I., Gostkowski M., Rudolph J., Cooper S. et al. Is 6 months of neuroleptic withdrawal sufficient to distinguish drug induced parkinsonism from Parkinson's disease? // J. Int. Neurosci. 2013. Vol. 123. P. 170–173.
43. Llau M.E., Nguyen L., Senard J.M. et al. Drug-induced parkinsonian syndromes: a 10-year experience at a regional center of pharmacovigilance // Rev. Neurol. (Paris). 1994. Vol. 150. P. 757–762.
44. López-Sendón J., Mena M.A., de Yébenes J.G. Drug-induced parkinsonism // Exp. Opin Drug Saf. 2013. Vol. 12, N 4. P. 487–489.
45. Lopez-Sendon J.L., Mena M.A., de Yébenes J.G. Drug-induced parkinsonism in the elderly: incidence, management and prevention // Drugs Aging. 2012. Vol. 29, N 2. P. 105–118.
46. Marti Masso J.F., Poza J.J. Drug-induced or aggravated parkinsonism: clinical signs and the changing pattern of implicated drugs // Neurologia. 1996. Vol. 11, N 1. P. 10–15.
47. Martino D. et al. Movement disorders associated with antipsychotic medication in people with schizophrenia: an overview of Cochrane review and meta-analysis // Can. J. Psychiatry. 2018. P. 392.
48. Mena M.A., de Yébenes J.G. Drug-induced parkinsonism // Exp. Opin Drug Saf. 2006. Vol. 5, N 6. P. 759–771.

49. Mentzel C.L., Bakker P.R., van Os J., Drukker M., Matroos G.E., Tijssen M.A.J., van Harten P.N. Blink rate is associated with drug-induced parkinsonism in patients with severe mental illness, but does not meet requirements to serve as a clinical test: the Curacao extrapyramidal syndromes study XIII // *J. Negat Results Biomed.* 2017. Vol. 16, N 1. P. 15.
50. Micheli F.E., Cersosimo M.G. Drug-induced parkinsonism // *Handb Clin Neurol.* 2007. Vol. 84. P. 399–416.
51. Misgana T., Yigzaw N., Asfaw G. Drug-Induced Movement Disorders and Its Associated Factors Among Patients Attending Treatment at Public Hospitals in Eastern Ethiopia // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2020. Vol. 16. P. 1987–1995.
52. Modestin J., Wehrli M.V., Stephan P.L., Agarwalla P. Evolution of neuroleptic-induced extrapyramidal syndromes under long-term neuroleptic treatment // *Schizophr. Res.* 2008. Vol. 100, N 1–3. P. 97–107.
53. Moreno-Calvete M.C. Prevalence of extrapyramidal effects by neuroleptics in admitted people with schizophrenia // *Enferm. Clin.* 2013. Vol. 23, N 3. P. 114–1147.
54. Muscettola G., Barbato G., Pampallona S., Cassiello M., Bollini P. Extrapyramidal syndromes in neuroleptic-treated patients: prevalence, risk factors, and association with tardive dyskinesia // *J. Clin. Psychopharmacol.* 1999. Vol. 19. P. 203–208.
55. Okubadejo N.U., Ojo O.O., Oshinaike O.O. Clinical profile of parkinsonism and Parkinson's disease in Lagos, Southwestern Nigeria // *BMC Neurol.* 2010. Vol. 10. P. 1.
56. Rajput A.H., Offord K.P., Beard C.M. et al. Epidemiology of parkinsonism: incidence, classification, and mortality // *Ann. Neurol.* 1984. Vol. 16, N 3. P. 278–282.
57. Reyes M.G., Faraldi F., Senseng C.S. et al. Nigral degeneration in acquired immune deficiency syndrome (AIDS) // *Acta Neuropathol.* 1991. Vol. 82, N 1. P. 39–44.
58. Sachdev P.S. Neuroleptic-induced movement disorders: an overview // *Psychiatr. Clin North Am.* 2005. Vol. 28, N 1. P. 255–274.
59. Saito T., Ishizawa H., Tsuchiya F., Ozawa H., Takahata N. Neurochemical findings in the cerebrospinal fluid of schizophrenic patients with tardive dyskinesia and neuroleptic-induced parkinsonism // *Jpn. J. Psychiatry Neurol.* 1986. Vol. 40, N 2. P. 189–194.
60. Sandyk R. Cigarette smoking: effects on cognitive functions and drug-induced parkinsonism in chronic schizophrenia // *Int. J. Neurosci.* 1993. Vol. 70, N 3–4. P. 193–197.
61. Savica R., Grossardt B.R., Bower J.H., Ahlskog J.E., Mielke M.M., Rocca W.A. Incidence and time trends of drug-induced parkinsonism: A 30-year population-based study // *Mov. Disord.* 2017. Vol. 32, N 2. P. 227–234.
62. Seijo-Martinez M., Castro del Rio M., Rodríguez Alvarez J., Suarez Prado R., Torres Salgado E., Paz Esquete J., Sobrido M.J. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in the Arosa Island (Spain): a community-based door-to-door survey // *J. Neurol. Sci.* 2011. Vol. 304, N 1. P. 49–54.
63. Sheehan R., Horsfall L., Strydom A., Osborn D., Walters K., Hassiotis A. Movement side effects of antipsychotic drugs in adults with and without intellectual disability: UK population-based cohort study // *BMJ Open.* 2017. Vol. 7, N 8. P. 174–176.
64. Shin H.W., Chung S.J. Drug-induced parkinsonism // *J. Clin. Neurol.* 2012. Vol. 8, N 1. P. 15–21.
65. Simpson G.M., Angus J.W. A rating scale for extrapyramidal side effects // *Acta Psychiatr. Scand Suppl.* 1970. Vol. 212. P. 11–19.
66. Thanvi B., Treadwell S. Drug induced parkinsonism: a common cause of parkinsonism in older people // *Postgrad. Med J.* 2009. Vol. 85, N 10. P. 322–326.
67. Thiebaut M., Thiebaut R., Boyer R., Deborgne F., Kiffel M. Note sur l'apparition de troubles extrapyramidaux par le 4560 RP // *Ann. Med. Psychol.* 1954. Vol. 12. P. 732.
68. Tinazzi M., Cipriani A., Marinella A., Cannas A., Solla P., Nicoletti A., Zappia M., Morgante L., Morgante F., Pacchetti C., Sciarretta M., Dallochio C., Rossi S., Malentacchi M., Ceravolo R., Frosini D., Sestini S., Bovi T., Barbui C. FP-CIT single photon emission computed tomography findings in drug-induced Parkinsonism // *Schizophr. Res.* 2012. Vol. 139, N 1–3. P. 40–45.
69. Van Gerpen J.A. Drug-induced parkinsonism // *Neurologist.* 2002. Vol. 8, N 6. P. 363–370.
70. Van Harten P.N., Matroos G.E., Hoek H.W., Kahn R.S. The prevalence of tardive dystonia, tardive dyskinesia, parkinsonism and akathisia The Curacao Extrapyramidal Syndromes Study: I // *Schizophr. Res.* 1996. Vol. 19, N 2–3. P. 195–203.
71. Ward K.M., Citrome L. Antipsychotic-Related Movement Disorders: Drug-Induced Parkinsonism vs. Tardive Dyskinesia-Key Differences in Pathophysiology and Clinical Management // *Neurol. Ther.* 2018. Vol. 7, N 2. P. 233–248.
72. Weiden P.J., Mann J.J., Haas G., Mattson M., Frances A. Clinical non-recognition of neuroleptic induced movement disorders: a cautionary study // *Am. J. Psychiatry.* 1987. Vol. 144. P. 1148–1153.
73. Wenning G.K., Kiechl S., Seppi K. et al. Prevalence of movement disorders in men and women aged 50–89 years (Bruneck Study cohort): a population-based study // *Lancet Neurol.* 2005. Vol. 4. P. 815–820.

ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ПАРКИНСОНИЗМ

Е.Э. Вайман, Н.А. Шнайдер, Н.Г. Незнанов, Р.Ф. Насырова

Лекарственно-индуцированный паркинсонизм (ЛИП) характеризуется появлением синдрома паркинсонизма у пациентов, принимающих ЛС, влияющие на выработку дофамина, без случаев паркинсонизма иной этиологии в анамнезе.

Цель – анализ результатов исследований, отражающих эпидемиологию, клиническую картину и диагностику ЛИП.

Материалы и методы. Проведен поиск полнотекстовых публикаций за последнее десятилетие на русском и английском языках в базах данных E-Library, PubMed, Springer, Clinicalkeys, Google Scholar. Кроме того, в обзор включались более ранние публикации, имеющие исторический интерес.

Результаты. Рассмотрена эпидемиология ЛИП, его клиническая картина и диагностика. Распространенность ЛИП в мире варьируется от 1–36%.

Заключение. Учитывая высокую распространенность ЛИП практикующим врачам стоит быть настороженными в тактике ведении пациентов, в частности принимающих антипсихотики – препараты, которые с наибольшей вероятностью индуцируют данное заболевание.

Ключевые слова: антипсихотики, шизофрения, нежелательная реакция, экстрапирамидный синдром, лекарственно-индуцированный паркинсонизм, предикторы, распространенность, диагностика.

DRUG-INDUCED PARKINSONISM

E.E. Vaiman, N.A. Shnayder, N.G. Neznanov, R.F. Nasyrova

Drug-induced parkinsonism (DIP) is characterized by the appearance of parkinsonism syndrome in patients taking drugs that affect dopamine production, without a history of parkinsonism of a different etiology.

Objective: To analyze the results of studies reflecting the epidemiology, clinical picture and diagnosis of drug-induced parkinsonism.

Materials and methods: We searched for full-text publications in Russian and English in the E-Library, PubMed, Springer, Clinical keys, Google Scholar databases, over the past decade. In addition, the review included earlier publications of historical interest.

Results: The epidemiology of LIP, its clinical picture and diagnosis are discussed. The prevalence of LIP in the world ranges from 1–36%.

Conclusion: Given the high prevalence of LIP, clinicians should be wary of patient management, particularly those taking antipsychotics, the drugs most likely to induce the disease.

Keywords: antipsychotics, schizophrenia, adverse reaction, extrapyramidal syndrome, drug-induced parkinsonism, predictors, prevalence, diagnosis.

Вайман Елена Эдуардовна – невролог, младший научный сотрудник центра персонализированной психиатрии и неврологии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М.Бехтерева; e-mail: vaimanelenadoc@gmail.com

Шнайдер Наталья Алексеевна – невролог, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник центра персонализированной психиатрии и неврологии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М.Бехтерева; ведущий научный сотрудник Центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии»; Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого; e-mail: nataliashnayder@gmail.com

Незнанов Николай Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель отделения гериатрической психиатрии и директор Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М.Бехтерева; e-mail: spbinstb@bekhterev.ru

Насырова Регина Фаритовна – психиатр, клинический фармаколог, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель центра персонализированной психиатрии и неврологии; Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М.Бехтерева; e-mail: nreginaf77@gmail.com

ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ МАГНИТНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ (ТМС) В ЛЕЧЕНИИ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ

И.Ф. Тимербулатов, М.А. Гулиев

*ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет
Минздрава России*

Тревожные расстройства принадлежат к числу наиболее распространённых психических расстройств. Широко используемые в настоящее время методы их лечения оказываются для значительной части случаев недостаточно эффективными, в свете чего вызывает интерес метод транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС). Несмотря на обилие публикуемых исследований эффективности ТМС в терапии тревожных расстройств, результаты лишь небольшой их части могут быть качественно обобщены ввиду отсутствия утвержденного протокола воздействия, многообразия критериев включения пациентов и методов оценки результатов терапии.

ТМС в лечении генерализованного тревожного расстройства

Генерализованное тревожное расстройство (ГТР) – психическое расстройство, распространенность которого составляет примерно 3,1% от общей популяции, с высокими показателями коморбидности с депрессией [15]. Существуют несколько эффективных психотерапевтических и медикаментозных методов лечения ГТР, однако ряд пациентов нуждается в дополнительных терапевтических вмешательствах [11, 24]. Учитывая, что ТМС показала себя как эффективный метод при большом депрессивном расстройстве (БДР), была изучена роль, которую ТМС может играть в лечении ГТР. В одном из первых таких исследований, проведенных А. Bystritsky и соавт. [4], изучалась способность ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (рТМС) правой префронтальной коры с частотой 1 Гц в течение 6 сеансов купировать симптомы тревоги у 10 пациентов с ГТР без коморбидных психических расстройств. Авторы использовали азартную игру во время функциональной МРТ, чтобы определить целевую зону в правой префронтальной коре для каждого пациента. Пациенты получали лечение 2 раза в неделю в течение 3 недель с мощностью стимула 90% от порога моторного ответа (ПМО) с

общим количеством 900 импульсов за сеанс. Значительное снижение симптомов было обнаружено по шкалам тревожности, а состояние 6 из 10 пациентов соответствовало критериям ремиссии.

Учитывая потенциальную эффективность в отношении симптомов ГТР в нескольких исследованиях оценивалась степень редукции тревожных симптомов при лечении БДР с помощью рТМС. G.I. Diefenbach и соавт. [8] в 2013 году исследовали серию случаев лечения 32 пациентов, получавших рТМС левой дорсолатеральной префронтальной коры (DLPFC) с частотой 10 Гц и мощностью стимула 130% от ПМО (проводилась примерно 31 процедура). Было выявлено, что пациенты с тревожной депрессией продемонстрировали значительное улучшение симптомов как депрессии, так и тревоги. Точно так же D. White и соавт. [31] обнаружили значительное улучшение как тревожных, так и депрессивных показателей у пациентов, получавших рТМС.

Учитывая особенности дизайна этих исследований невозможно достоверно оценить влияние именно рТМС на обнаруженное улучшение. Поэтому предпринимались попытки оценить эффективность рТМС при ГТР с ограниченными депрессивными симптомами в рандомизированных контролируемых исследованиях. G.I. Diefenbach и соавт. [9] включили в исследование пациентов с основным или сопутствующим диагнозом ГТР, набравших по шкале депрессии Гамильтона не более 17 баллов, в экспериментальную и плацебо-группы. Пациентам назначали 900 импульсов в день с частотой 1 Гц при мощности стимула 90% от ПМО над правой DLPFC. Курсы проводились в будние дни, общее их количество составляло 30 процедур. Область стимуляции определялась индивидуально на основе координат МРТ, полученных в исследовании А. Bystritsky и соавт. [4]. После лечения и через 3 месяца последующего наблюдения пациенты экспериментальной группы по шкалам оценки тревожности в значительно большей степени отреагировали на терапию по сравнению с группой плацебо [9].

D.Dilkov и соавт. [10] также изучали использование рТМС правой DLPFC при лечении ГТР в рандомизированном контролируемом исследовании, но использовали высокочастотную (20 Гц) стимуляцию. Для участников рандомизированных в экспериментальную группу использовался протокол стимуляции с 9-ти секундными трейнами, с мощностью стимула 110% от ПМО и 51-секундной паузой между трейнами, с общим количеством стимулов за сеанс – 3600. Процедуры проводились 5 дней в неделю в течение 4 недель, а затем с урежением. В общей сложности было проведено 25 процедур. Участники, рандомизированные в плацебо-группу, прошли те же процедуры, за исключением того, что получали фиктивную ТМС (койл находился под углом 90° от черепа). Область правой префронтальной коры определялась перемещением катушки на 5 см вперед от места определения ПМО. В группе активной стимуляции наблюдалось значительное уменьшение симптомов тревоги, тогда как в группе плацебо улучшение было очень незначительным. Однако у одного из участников активной группы случился генерализованный тонико-клонический приступ. Важно отметить, что параметры лечения в этом исследовании выходили за рамки рекомендаций по безопасности, представленных в таблицах параметров безопасности лечения [26, 29].

Информация о рТМС для ГТР ограничена, но продолжает увеличиваться. Существуют открытые исследования и отчеты о случаях, которые указывают на эффективность рТМС при ГТР, но в основном в контексте лечения БДР. В этих отчётах фигурировали различные зоны стимуляции (например, правая DLPFC, левая DLPFC или последовательно правая, затем левая DLPFC), а также параметры лечения, включая высокочастотную и низкочастотную стимуляцию и схемы лечения (например, два или пять раз в неделю). Два рандомизированных контролируемых исследования предоставляют более убедительные доказательства, но на небольших выборках. Прежде чем можно будет клинически рекомендовать рТМС для лечения ГТР, необходимы дальнейшие исследования с адекватной мощностью и плацебо-контролируемым дизайном. Кроме того, исследование D.Dilkov и соавт. [10] подчеркивает важность использования параметров лечения в рамках рекомендаций по безопасности для предотвращения возникновения припадков.

В нашем рандомизированном контролируемом исследовании [1] мы изучали использование рТМС у пациентов с генерализованным тревожным расстройством на область проекции правой DLPFC одиночными низкочастотными стимулами (1 Гц) интенсивностью 110% от ПМО. Продолжительность процедуры составляла около 30 минут, за время которой пациент суммарно получал 1800 импульсов. Курс терапии в соответствии с протоколом занимал около 3 недель и включал 20 сеансов ТМС, проводимых

ежедневно, кроме воскресенья. При проведении ТМС в качестве источника переменного магнитного поля использовался магнитный стимулятор НейроМС/Д» («Нейрософт», г. Иваново). В исследовании применялся двойной контроль – с группой листа ожидания и группой активного контроля, которая получала помощь в соответствии с протоколом когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) ГТР. В исследовании приняли участие 16 человек. Все включенные в исследование пациенты завершили полный курс терапии. И ТМС, и КПТ продемонстрировали влияние на тревожно-депрессивную симптоматику при сравнении результатов тестирования перед терапией и итогового тестирования после терапии. Результаты этого исследования позволяют предположить эффективность ТМС правой DLPFC одиночными низкочастотными стимулами (1 Гц) в лечении ГТР. Пациенты, получавшие лечение ТМС, имели статистически значимое снижение симптомов по используемым шкалам, они имели лучшие результаты, чем группа из листа ожидания и сопоставимые результаты с группой, получавшей КПТ. Группа пациентов, получавших КПТ, имели в целом лучшие результаты.

ТМС в лечении посттравматического стрессового расстройства

Актуальные клинические руководства рекомендуют для лечения посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) когнитивно-поведенческую терапию и терапию длительной экспозицией (ТДЭ) – методы, действенность которых доказана многочисленными качественными исследованиями и в настоящее время не вызывает сомнений [13]. Однако недавний обзор рандомизированных клинических исследований боевого посттравматического стрессового расстройства, показал, что, хотя КПТ и ТДЭ действительно приводят к значительному улучшению состояния пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством, примерно две трети пациентов, прошедших лечение этими методами, продолжают соответствовать всем критериям посттравматического стрессового расстройства [27]. Таким образом, для улучшения результатов лечения критически необходимы новые подходы к лечению. ТМС, как безопасный и неинвазивный метод, представляет в свете этого интерес.

В 1998 году N.Grisaru и соавт. [12] были одними из первых, кто сообщил о некоторых преимуществах лечения посттравматического стрессового расстройства с помощью стимуляции рТМС частотой 1 Гц для правой и левой моторной коры. Однако они использовали только 15 импульсов с каждой стороны, и улучшение длилось недолго. U.D.McCann и соавт. [18] также в 1998 году, проводили рТМС с частотой 1 Гц и мощностью стимула 80% от ПМО над правой DLPFC двум пациентам с посттравматическим стрессовым расстройством и продемонстрировали временное

уменьшение некоторых основных симптомов у обоих. P.B.Rosenberg и соавт. [25] в 2002 году показали, что рТМС с частотами 1 Гц и 5 Гц над левой DLPFC в течение 10 дней позволяла уменьшить тяжесть депрессивных симптомов, но не приводила к значительному изменению симптомов ПТСР, хотя доза была небольшой, только 6000 импульсов за 10 дней. A.Taghva и соавт. [28] в 2015 году изучали эффективна ли частота стимуляции, определенная с помощью электроэнцефалографии (ЭЭГ). Протокол представлял из себя стимуляцию из 30 трейнов при мощности стимула 80% от ПМО с длительностью трейна в 6 секунд и 30-секундным интервалом между трейнами. Область стимуляции определялась регионом префронтальной коры с наибольшей неустойчивостью ритмов ЭЭГ. После 10 сеансов в течение 2 недель участники, завершившие курс лечения, продемонстрировали положительные клинические изменения, а также изменения на ЭЭГ.

В нескольких исследованиях изучалась рТМС при посттравматическом стрессовом расстройстве у пациентов с сопутствующими заболеваниями. H.Nakama и соавт. [19] в 2014 году сообщили об успешном лечении военнослужащих как с БДР, так и с посттравматическим стрессовым расстройством, при использовании стандартных параметров рТМС для лечения БДР. Также в 2014 году T.Oznur и соавт. [22] сообщили о серии случаев, когда 20 ветеранов боевых действий с коморбидными посттравматическим стрессовым расстройством и тяжелым депрессивным расстройством получали правую префронтальную рТМС с частотой 1 Гц в течение 20 ежедневных процедур и мощностью стимула 80% от ПМО. Хотя не было значительных изменений по шкале депрессии, было выявлено существенное улучшение по подшкале гипервозбуждения. Учитывая, что пациенты получали только 80% от ПМО не ясно, было ли отсутствие результата связано просто с низкой интенсивностью воздействия. N.S.Philip и соавт. [23] в 2016 году сообщили о 10 пациентах с коморбидным ПТСР и БДР, получавших стимуляцию левой префронтальной коры с частотой 5 Гц при мощности стимула 120% от ПМО. Пациентам было проведено до 36 сеансов лечения, при этом было обнаружено значительное улучшение при оценке симптомов ПТСР и БДР при окончании терапии. D.B.Woodside и соавт. [32] в 2017 году сообщили о 14 пациентках с посттравматическим стрессовым расстройством и коморбидными расстройствами пищевого поведения, которые получили от 20 до 30 сеансов рТМС. Пациенты продемонстрировали значительное улучшение как симптомов ПТСР, так и симптомов расстройства пищевого поведения. Эти данные указывают, что рТМС может быть эффективным средством лечения посттравматического стрессового расстройства, в том числе с различными сопутствующими заболеваниями. Однако, учитывая характер имеющихся результатов, они являются

лишь отправной точкой для рекомендации использования рТМС при ПТСР.

В дополнение к доказательствам, полученным в результате неконтролируемых исследований, было проведено несколько небольших рандомизированных контролируемых исследований, которые подтверждают возможность использования рТМС при ПТСР. H.Cohen и соавт. [6] в 2004 году использовали стимуляцию с частотой 10 Гц над правой DLPFC, чтобы продемонстрировать, что рТМС значительно смягчает симптомы посттравматического стрессового расстройства по сравнению с псевдостимуляцией и стимуляцией частотой 1 Гц. Мощность стимуляции, однако, составляла только 80% от ПМО, а количество импульсов частотой 1 Гц (100 на сеанс лечения курсом в 10 сеансов) и импульсов частотой 10 Гц (200 на сеанс курсом в 10 сеансов) было довольно небольшим, что затрудняет оценку, за исключением того факта, что лечение хорошо переносилось. В 2010 году P.S.Boggio и соавт. [3] сравнили стимуляцию правой и левой DLPFC с частотой 20 Гц при мощности стимула 80% от ПМО с псевдостимуляцией курсом в 10 сеансов. Они обнаружили, что, хотя в обоих случаях активного лечения результаты были лучше, чем в контрольной группе, стимуляция правой префронтальной коры имела больший эффект на симптомы ПТСР. B.V.Watts и соавт. [30] в 2012 году продемонстрировали, что 10 сеансов рТМС правой DLPFC с частотой 1 Гц при мощности стимула 90% от ПМО могут значительно смягчить симптомы посттравматического стрессового расстройства по сравнению с тем, что было достигнуто с помощью псевдостимуляции. Аналогичным образом, D.N.Nam и соавт. [20] в 2013 году также использовали плацебо-контролируемый дизайн и выявили, что 15 процедур рТМС правой DLPFC с частотой 1 Гц при мощности стимула 100% от ПМО значительно уменьшили симптомы ПТСР.

Несмотря на то, что представленные результаты являются предварительными из-за небольшого размера выборки и множества различий в протоколах исследований, большинство данных подтверждают возможность использования рТМС при посттравматическом стрессовом расстройстве [2, 5, 14] Кроме того, имеются данные о большей эффективности стимуляции правой DLPFC, по сравнению с левой. Однако для подтверждения этих результатов необходимы более масштабные исследования.

Другой вопрос, на который нет ответа, касается оптимальных параметров ТМС при лечении посттравматического стрессового расстройства. Есть некоторые свидетельства эффективности как высокой частоты (>1 Гц), так и низкой частоты (1 Гц). Однако, учитывая ограниченность данных, особенно сравнительных исследований, отсутствуют доказательства однозначного выбора оптимальной частоты для рТМС при лечении посттравматического стрессового расстройства [33].

В дополнение к рандомизированным контролируемым исследованиям, в которых использовалась только рТМС для лечения посттравматического стрессового расстройства, существует несколько исследований, в которых рТМС сочетается с психотерапией, чтобы определить, имеет ли комбинация аддитивный или синергетический эффект. Е.А. Osuch и соавт. [21] в 2009 году изучали комбинацию экспозиционной терапии (ЭТ) травматических воспоминаний рТМС с частотой 1 Гц, осуществляемой в течение 30 минут на правую DLPFC в течение 20 сеансов, в перекрестном двойном слепом исследовании. Было обнаружено умеренное уменьшение симптомов гиперактивности по шкале клинической диагностики ПТСР (CAPS), при воздействии ЭТ плюс активная рТМС, но никакого эффекта при воздействии ЭТ плюс фиктивная рТМС. Однако разница между экспериментальной и контрольной группами не была статистически значимой.

Одно из крупнейших на сегодняшний день рандомизированных исследований рТМС для посттравматического стрессового расстройства включало 103 ветеранов боевых действий, распределенных в экспериментальную и контрольную группы: экспериментальная группа получала рТМС правой DLPFC с частотой 1 Гц непосредственно перед еженедельной когнитивно-процессуальной терапией (СРТ). Хотя СРТ был эффективным в обеих группах, в группе с активным рТМС улучшение было значительно более выражено, чем в группе фиктивной рТМС по шкалам клинической диагностики ПТСР (CAPS), и оно сохранялось в течение 6 месяцев. Таким образом, значительное улучшение симптомов посттравматического стрессового расстройства активной рТМС по сравнению с фиктивной рТМС не было связано исключительно с улучшением симптомов депрессии [16]. Если эти результаты будут воспроизводимыми, рТМС с СРТ можно будет рекомендовать для применения в клинической практике.

ТМС в лечении панического расстройства

В двух масштабных двойных слепых рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях оценивалась эффективность рТМС и iTBS (одна из форм рТМС) соответственно в качестве методов лечения панического расстройства (ПР). В исследовании А. Mantovani и соавт. оценивалась эффективность лечения коморбидного ПР и БДР с помощью рТМС [17]. В этом исследовании приняли участие 25 пациентов, рандомизированных в группы активной и фиктивной рТМС. Применялось воздействие частотой 1 Гц при мощности стимула 110% от ПМО (1800 импульсов за сеанс), на правой DLPFC (длительность 4 недели). После окончания лечения у пациентов с активной рТМС наблюдалась значительная редукция симптомов ПР, но не БДР. За этим исследованием последовали четыре дополнительные недели лечения, в течение которых

пациенты в контрольной группе могли проходить активное лечение, а пациенты экспериментальной группы продолжали получать рТМС. После этой второй фазы симптомы ПР продолжили редуцироваться, причем уменьшались также и симптомы БДР. Впоследствии, через 6 месяцев наблюдения, пациенты показали устойчивую редукцию симптомов обоих расстройств.

В исследовании S. Deppermann и соавт. [7] оценивалось, может ли iTBS параллельно с психообразованием увеличить активность префронтальной коры, недостаточную активность которой связывают с симптомами ПР и агорафобией. В этом исследовании было обследовано 44 пациента с ПР/агорафобией в экспериментальной группе и 23 здоровых добровольца в контрольной группе. Пациенты экспериментальной группы были рандомизированы на активную и фиктивную подгруппы. Параллельно с психообразованием активная подгруппа прошла 15 сеансов iTBS, а фиктивная подгруппа, соответственно, прошла 15 сеансов имитации iTBS. Все участники выполнили задание на беглость речи с использованием функциональной ближней инфракрасной спектроскопии (NIRS) до и после вмешательства. Лицам в контрольной группе ни iTBS, ни её имитация не проводились. Подгруппа активной iTBS по сравнению с контролем и подгруппа фиктивной iTBS по сравнению с контролем, соответственно, выявили достоверные различия по всем используемым шкалам (шкала оценки тревожности Гамильтона HAM-A, шкала паники и агорафобии PAS и опросник сердечной тревожности CAQ). Но не было обнаружено никаких улучшений в префронтальной активности или беглости речи после проведения iTBS.

Обсуждение и выводы

Количество исследований, показывающих эффективность применения ТМС в лечении тревожных расстройств, растёт год от года. Тем не менее, ввиду того, что большинство из них имеют несовершенный дизайн, очень малые размеры выборок, нестандартные протоколы воздействия и критерии включения, перспективы этого метода до сих пор выглядят неопределёнными. Для проверки эффективности применения ТМС в терапии тревожных расстройств потребуется дальнейшая работа, включающая рандомизированные контролируемые исследования с адекватными размерами выборки. Накопленных в настоящее время данных недостаточно, чтобы рекомендовать ТМС при ПТСР, ГТР или паническом расстройстве. Этот перспективный метод имеет большое число предлагаемых параметров вмешательства; предполагается, что они могут быть адаптированы к конкретной болезни или пациенту, однако, широкий выбор параметров предлагает почти бесконечное число их комбинаций, что представляет большие трудности для разработки эффективных

протоколов этой процедуры. Речь идет об области стимуляции, параметрах стимуляции (характеристики стимула, его частота, амплитуда, количество процедур и т.д.). С другой стороны, высокая безопасность и хорошая переносимость ТМС, её доказанная

эффективность при БДР, а также острая необходимость в поиске новых методов терапии тревожных расстройств, делают продолжение исследований в данном направлении оправданным и многообещающим.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тимербулатов И.Ф., Гулиев М.А. Транскраниальная магнитная стимуляция в лечении генерализованного тревожного расстройства // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология 2019. Т. 10, № 4. С. 663–667.
2. Berlim M.T., Van Den Eynde F. Repetitive transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex for treating posttraumatic stress disorder: an exploratory meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials // Can. J. Psychiatry. 2014. Vol. 59. P. 487–496.
3. Boggio P.S., Rocha M., Oliveira M.O. et al. Noninvasive brain stimulation with high-frequency and low-intensity repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for posttraumatic stress disorder // J. Clin. Psychiatry. 2010. Vol. 71. P. 992–999.
4. Bystritsky A., Kaplan J.T., Feusner J.D. et al. A preliminary study of fMRI-guided rTMS in the treatment of generalized anxiety disorder // J. Clin. Psychiatry. 2008. Vol. 69. P. 1092–1098.
5. Clark C., Cole J., Winter C. et al. A review of transcranial magnetic stimulation as a treatment for post-traumatic stress disorder // Curr. Psychiatry. Rep. 2015. Vol. 17. P. 83.
6. Cohen H., Kaplan Z., Kotler M. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in posttraumatic stress disorder: a double-blind, placebo-controlled study // Am. J. Psychiatry. 2004. Vol. 161. P. 515–524.
7. Deppermann S., Vennewald N., Diemer J., Sickinger S., Haeussinger F.B., Notzon S., Fallgatter A.J. Does rTMS alter neurocognitive functioning in patients with panic disorder/agoraphobia? An fNIRS-based investigation of prefrontal activation during a cognitive task and its modulation via sham-controlled rTMS // BioMed Res. Int. 2014.
8. Diefenbach G.J., Bragdon L., Goethe J.W. Treating anxious depression using repetitive transcranial magnetic stimulation // J. Affect. Dis. 2013. Vol. 151. P. 365–368.
9. Diefenbach G.J., Bragdon L.B., Zertuche L. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for generalised anxiety disorder: a pilot randomised, double-blind, sham-controlled trial // Br. J. Psychiatry. 2016. Vol. 209. P. 222–228.
10. Dilkov D., Hawken E.R., Kaludiev E., Milev R. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsal lateral prefrontal cortex in the treatment of generalized anxiety disorder: A randomized, double-blind sham controlled clinical trial // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2017. Vol. 78. P. 61–65.
11. Gersh E., Hallford D.J., Rice S.M. et al. Systematic review and meta-analysis of dropout rates in individual psychotherapy for generalized anxiety disorder // J. Anxiety Dis. 2017. Vol. 52. P. 25–33.
12. Grisaru N., Amir M., Cohen H. et al. Effect of transcranial magnetic stimulation in posttraumatic stress disorder: a preliminary study // Biol. Psychiatry. 1998. Vol. 44. P. 52–55.
13. IOM (Institute of Medicine). Treatment for posttraumatic stress disorder in military and veteran populations: final assessment. Washington, DC: The National Academies Press, 2014.
14. Karsen E.F., Watts B.V., Holtzheimer P.E. Review of the effectiveness of transcranial magnetic stimulation for post-traumatic stress disorder // Brain Stimul. 2014. Vol. 7. P. 151–157.
15. Kessler R.C., Chiu W.T., Demler O. et al. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication // Arch. Gen. Psychiatry. 2005. Vol. 62. P. 617–627.
16. Kozel F.A., Motes M.A., Didehban N. et al. Repetitive TMS to augment cognitive processing therapy in combat veterans of recent conflicts with PTSD: a randomized clinical trial // J. Affect. Dis. 2017. Vol. 229. P. 506–514.
17. Mantovani, A., Aly M., Dagan, Y., Allart, A., Lisanby S.H. Randomized sham controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation to the dorsolateral prefrontal cortex for the treatment of panic disorder with comorbid major depression // J. Affect. Dis. 2013. Vol. 225. P. 44.
18. McCann U.D., Kimbrell T.A., Morgan C.M. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for posttraumatic stress disorder (letter) // Arch. Gen. Psychiatry. 1998. Vol. 55. P. 276–279.
19. Nakama H., Garcia A., O'Brien K. et al. Case report of a 24-year-old man with resolution of treatment-resistant major depressive disorder and comorbid PTSD using rTMS // J. ECT. 2014. Vol. 30. P. 9–10.
20. Nam D.H., Pae C.U., Chae J.H. Low-frequency, repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of patients with posttraumatic stress disorder: a double-blind, sham-controlled study // Clin. Psychopharmacol. Neurosci. 2013. Vol. 11. P. 96–102.
21. Osuch E.A., Benson B.E., Luckenbaugh D.A. et al. Repetitive TMS combined with exposure therapy for PTSD: a preliminary study // J. Anxiety Dis. 2009. Vol. 23. P. 54–59.
22. Oznur T., Akarsu S., Celik C. et al. Is transcranial magnetic stimulation effective in treatment-resistant combat related posttraumatic stress disorder? // Neurosciences (Riyadh). 2014. Vol. 19. P. 29–32.
23. Philip N.S., Ridout S.J., Albright S.E. et al. 5-Hz transcranial magnetic stimulation for comorbid posttraumatic stress disorder and major depression // J. Trauma Stress. 2016. Vol. 29. P. 93–96.
24. Reinhold J.A., Mandos L.A., Rickels K. et al. Pharmacological treatment of generalized anxiety disorder // Exp. Opin Pharmacother. 2011. Vol. 12. P. 2457–2467.
25. Rosenberg P.B., Mehndiratta R.B., Mehndiratta Y.P. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation treatment of comorbid posttraumatic stress disorder and major depression // J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 2002. Vol. 14. P. 270–276.
26. Rossi S., Hallett M., Rossini P.M. et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research // Clin. Neurophysiol. 2009. Vol. 120. P. 2008–2039.
27. Steenkamp M.M., Litz B.T., Hoge C.W. et al. Psychotherapy for military-related PTSD: a review of randomized clinical trials // JAMA. 2015. Vol. 314. P. 489–500.
28. Taghva A., Silvetz R., Ring A. et al. Magnetic resonance therapy improves clinical phenotype and EEG alpha power in posttraumatic stress disorder // Trauma Mon. 2015. Vol. 20. P. 27–36.
29. Wassermann E.M. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5–7, 1996 // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1998. Vol. 108. P. 1–16.
30. Watts B.V., Landon B., Groft A. et al. A sham controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation for posttraumatic stress disorder // Brain Stimul. 2012. Vol. 5. P. 38–43.
31. White D., Tavakoli S. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment of major depressive disorder with comorbid generalized anxiety disorder // Ann. Clin. Psychiatry. 2015. Vol. 27. P. 192–196.
32. Woodside D.B., Colton P., Lam E. et al. Dorsomedial prefrontal cortex repetitive transcranial magnetic stimulation treatment of posttraumatic stress disorder in eating disorders: an open-label case series // Int. J. Eat Dis. 2017. Vol. 50. P. 1231–1234.
33. Yan T., Xie Q., Zheng Z. et al. Different frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for posttraumatic stress disorder (PTSD): a systematic review and meta-analysis // J. Psychiatr. Res. 2017. Vol. 89. P. 125–135.

ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ МАГНИТНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ (ТМС) В ЛЕЧЕНИИ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ

И.Ф. Тимербулатов, М.А. Гулиев

В статье осуществлен обзор исследований эффективности применения метода транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) в лечении тревожных расстройств.

Цель: рассмотрение практики применения метода транскраниальной магнитной стимуляции в лечении тревожных расстройств.

Методы. Проведен поиск русскоязычных и англоязычных статей в базах данных: ELibrary.ru, PubMed. Поиск статей осуществлен по ключевым словам: TMS, transcranial magnetic stimulation, generalized anxiety disorder, posttraumatic stress disorder, panic disorder, транскраниальная магнитная стимуляция, генерализованное тревожное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, паническое стрессовое расстройство. Критерии включения: полнотекстовые статьи на русском или английском языках, оригинальные исследования, клинические наблюдения, дата публикации – с 1996 по 2020 год. Критерии исключения: абстракты, тезисы, обзоры, несоответствие заявленной теме.

Результаты. Было обнаружено, что многие исследования показывают эффективность применения ТМС при тревожных расстройствах, однако её количественная оценка затруднена ввиду отсутствия установившегося протокола вмешательства, малочисленности исследуемых выборок пациентов и несовершенного дизайна многих исследований.

Заключение. Для определения перспектив применения ТМС в терапии тревожных расстройств необходимы дальнейшие, более масштабные, слепые и плацебо-контролируемые исследования. Тем не менее, острая потребность в поиске новых методов лечения тревожных расстройств, малочисленность противопоказаний и высокая безопасность ТМС делает исследования в этом направлении весьма перспективными.

Ключевые слова: транскраниальная магнитная стимуляция, терапия тревожных расстройств, генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство.

TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION (TMS) IN THE TREATMENT OF ANXIETY DISORDERS

I.F. Timerbulatov, M.A. Guliyev

The article reviews studies of the effectiveness of transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of anxiety disorders.

Aim: to review the practice of using transcranial magnetic stimulation in the treatment of anxiety disorders.

Results. It was found that many studies show the effectiveness of TMS in anxiety disorders, but its quantitative assessment is difficult due to the lack of an established intervention Protocol, the small number of patient samples studied, and the imperfect design of many studies.

Conclusion. Further, larger-scale, blind and placebo-controlled studies are needed to determine the prospects for the use of TMS in the treatment of anxiety disorders. Nevertheless, the urgent need to find new methods of treating anxiety disorders, the small number of contraindications and the high safety of TMS make research in this direction very promising.

Key words: transcranial magnetic stimulation, therapy of anxiety disorders, generalized anxiety disorder, panic disorder, post-traumatic stress disorder.

Тимербулатов Ильгиз Фаритович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой психотерапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России; e-mail: iftdoc@mail.ru

Гулиев Максим Абрекович – ассистент кафедры психотерапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России; e-mail: maldok@yandex.ru

УДК 616.89

ТИТАНЫ ПСИХИАТРИИ XX СТОЛЕТИЯ /
П.В.Морозов, Р.А.Беккер, Ю.В.Быков.
М.: ИД Городец. 2020. 448 с.

XXI столетие – век прагматизма и утилитарного подхода к научным исследованиям. Рецензенты научных публикаций нередко указывают авторам на предпочтительность цитирования работ последних пяти, в крайнем случае, десяти лет. Признавая заслуги ученых, работавших в предшествующие годы, и отдавая должное их достижениям, рекомендации четко ограничивают период «актуальных» статей, отводя работам более раннего периода лишь историческую роль. В результате, страдает широта взглядов, присущая настоящим исследователям, возможность взглянуть на изучаемую проблему с учетом «всей полноты знаний, которые накопило человечество». Для психиатрии как по настоящему синтетической науки, являющейся вершиной знаний о человеке, одномерный начетнический подход с простой констатацией фактов и признаков особенно губителен.

Книга П.В.Морозова и соавт. «Титаны психиатрии XX столетия» в значительной степени выбивается из общего ряда психиатрических публикаций именно широтой взглядов, поистине энциклопедической информацией и разносторонностью изложения. Формально она посвящена биографии трех выдающихся ученых XX века – Эмиля Крепелина, Ойгена Блейлера и Зигмунда Фрейда. Однако глубина изложения выводит данную работу далеко за уровень серии «жизнь замечательных людей».

Не имеет смысла пересказывать содержание данной книги – ее надо прочитать. Отметим лишь, что кроме узко биографических сведений авторы скрупулезно прослеживают эволюцию научных воззрений великих психиатров, роль которую сыграли их соратники и оппоненты в становлении концепций, ставших в дальнейшем классическими, а также другие факторы, понимание которых позволяет сегодня более точно понять идеи ученых, безусловно внесших неоце-

нимый вклад в научную и клиническую психиатрию.

В книге читатель не найдет строго алгоритмизированных рекомендаций по диагностике и лечению психических расстройств. Наоборот, изложен путь поисков и сомнений, иногда заблуждений, но всегда живой научной мысли и попытки понять суть изучаемого явления. Именно сейчас, в эпоху стремления к единообразному формулированию клинко-терапевтических подходов, к их унификации, рассмотрению медицинской помощи как услуги с жестким бюрократическим регулированием содержания и качества оказываемой помощи, появление монографического издания, возвращающего психиатров к необходимости творчески мыслить, пытаться понять механизмы заболевания и ответных реакций организма, является как никогда своевременным.

Сегодня, когда по меткому выражению одного из авторов книги – Петра Викторовича Морозова – все более громко заявляет о себе «психиатрия Макдональдса», особенно необходима «высокая кухня» психиатрии (и медицины в целом). Книга заставляет задумываться, соглашаться, мысленно спорить с идеями великих психиатров, искать ответы на нерешенные вопросы и, таким образом, развивает клиническое мышление, столь остро необходимое в современной психиатрии.

При этом, нельзя не сказать об одной опасности, таящейся для заинтересованного читателя: легкий, изящный стиль изложения вызывает желание прочитать весь текст «за один присест», увлекшись его фабулой и живой динамикой. Не следует поддаваться этому искушению. Читайте медленно, с повторами и заметками на полях. Книга этого заслуживает.

*Профессор А.Б. Шмуклер,
Москва*

УДК 616.89(092)

ВИКТОР МАРКОВИЧ ШКЛОВСКИЙ 10.11.1928 – 09.11.2020



9 ноября 2020 года после тяжелой болезни скончался Виктор Маркович Шкловский – руководитель отдела Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России, доктор психологических наук, профессор, академик Российской академии образования, ведущий российский ученый в области медицинской психологии, нейро-реабилитации, психотерапии и нейродефектологии.

Виктор Маркович в 1951 году окончил дефектологический факультет Ленинградского государственного педагогического института им. А.И.Герцена, а затем всю жизнь работал в области медицины и здравоохранения. Виктор Маркович начал свою профессиональную деятельность в должности районного дефектолога в Ленинграде (1951–1959). С 1953 по 1968 год преподавал на дефектологическом факультете Ленинградского государственного педагогического института им. А.И.Герцена. С 1959 по 1967 год работал заведующим логотерапевтическим отделением в клинической психоневрологической больнице им. И.П.Павлова. Одновременно выполнял большую организационную работу, являясь главным специалистом по логотерапии Ленгорздравотдела.

В 1967 году В.М.Шкловский защитил кандидатскую диссертацию на тему «Коллективная система логопедической работы и психотерапии при заикании»; в 1976 году была защищена докторская диссертация «Заикание (клинико-психологический и экспериментально-психологический аспекты)». В 1995 году Виктор Маркович был избран членом-корреспондентом РАО, в 2001 году – действительным членом РАО.

С 1968 по 1971 год В.М.Шкловский являлся старшим научным сотрудником НИИ судебной психиатрии им. В.П.Сербского, а с 1971 года практически до последних дней своей жизни – руководителем отдела патологии речи и нейрореабилитации Московского НИИ психиатрии (в настоящее время – филиал ФБГУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России). В 1971 году по инициативе Виктора Марковича был создан Центр патологии речи и нейрореабилитации, бессменным руководителем которого он был на протяжении почти 50 лет. Это крупнейшее нейрореабилитационное учреждение мирового уровня, оснащенное высокотехнологичным диагностическим, лечебным и нейрореабилитационным оборудованием.

Фундаментальные исследования в области нейрореабилитации больных с последствиями цереброваскулярных болезней, травматических поражений головного мозга, нейроинфекции, нарушений глотания и других заболеваний ЦНС получили широкое признание в России и за рубежом. В.М.Шкловским опубликовано более 240 статей, тезисов, методических рекомендаций, пособий в ведущих изданиях, научных журналах, в сборниках материалов международных конгрессов и съездов, монографии, которые представляют инновационный характер его исследований.

В.М.Шкловский был предан своей профессии и своему делу на протяжении всей своей жизни. Для пациентов он был образцом медицинского работника. В силу обстоятельств, не став врачом, он воплощал в себе лучшие качества людей этой профессии. Всегда отзывчивый, чуткий и неравнодушный к чужому горю, для коллег он был наставником, яркой и уникальной личностью.

Скорбя о его потере, выражаем соболезнования его близким, друзьям и сотрудникам.

ЛИДИЯ ЯНОВНА ВИСНЕВСКАЯ 12.02.1929 – 01.02.2021



1 февраля 2021 года после тяжелой болезни ушла из жизни старейший российский психиатр, кандидат медицинских наук Лидия Яновна Висневская.

Ученица Груни Ефимовны Сухаревой, замечательный детский доктор, тончайший клиницист, она многие десятилетия была одной из хранителей клинико-психопатологического подхода в психиатрии, воспитав не одно поколение молодых врачей. Многим из них она помогала выполнять научные работы, была неоценимым консультантом при

написании кандидатских диссертаций. Памятны ее клинические разборы, всегда проходившие в жарких дискуссиях и завершавшиеся интереснейшим клинико-психопатологическим анализом случая, сформулированного ярким, живым профессиональным языком.

Большое количество молодых специалистов и после окончания ординатуры Московского научно-исследовательского института психиатрии, в котором Лидия Яновна проработала большую часть жизни, поддерживали с ней уже неформальные отношения. Удивительным ее качеством было умение привлекать и сплачивать вокруг себя молодежь, которая относилась к ней не только как к Учителю, но и как к старшему товарищу, авторитету, советчику и просто человеку, с которым комфортно проводить время. Широкая эрудиция, истинная интеллигентность, открытость и доброжелательность привлекали к ней людей.

Круг ее интересов был чрезвычайно широк и не ограничивался только профессиональными вопросами. Яркая, творческая личность, она привлекала к себе людей искусства, которые с удовольствием посвящали ей свои произведения – дома у Лидии Яновны можно было увидеть большое количество ее портретов и других живописных полотен, написанных в разные годы известными художниками и подаренных ей авторами. До последних дней своей жизни Лидия Яновна сохраняла свое обаяние, стремление к красоте и совершенству.

Память о Лидии Яновне Висневской навсегда сохранится в наших сердцах.

Журнал зарегистрирован в Государственном Комитете СССР по печати.
Свидетельство № 1582 от 25 февраля 1991 г.

Сдано в набор 27.01.2021. Подписано в печать 25.02.2021. Формат 60х90/8. Гарнитура Таймс. Печать офсетная.
Бумага офсетная. Уч.-изд. л. 15. Усл. печ. л. 15. Тираж 3000 экз. Заказ 1392.

Издательский Дом «МЕДПРАКТИКА-М»
111141, Москва, 3-й проезд Перова поля, д. 8, стр. 11
Тел. (985)413-23- 38, E-mail: id@medpraktika.ru, <http://www.medpraktika.ru>

Отпечатано в типографии «ТДДС-Столица-8»
111024, г. Москва, шоссе Энтузиастов, дом 11А, корп. 1
Тел.: (495) 363-48- 84
<http://www.capitalpress.ru>

© «Социальная и клиническая психиатрия»